

**Über den Einfluß von
Monoaminoxidase-Hemmern (MAOH)
auf die Kreislaufwirksamkeit von
oral eingenommenem m-Hydroxyphenyl (1)-
aethanol(1)-amin(2)-hydrochlorid (Novadral)**

Imola Nanay

Frankfurt am Main 1964

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität

Frankfurt am Main

(Direktor: Prof. Dr. F. Hoff)

ÜBER DEN EINFLUSS VON MONOAMINOXYDASE-HEMMERN (MAOH)
AUF DIE KREISLAUFWIRKSAMKEIT VON ORAL EINGENOMMENEM
M-HYDROXYPHENYL (1) -AETHANOL (1) -AMIN (2)-HYDROCHLORID
(NOVADRAL)

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der gesamten Medizin

der hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität

zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Imola Nanay

aus Szabadka (Jugoslawien)

Frankfurt/M. 1963



Dekan: Prof. Dr. Krücke

Referent: Priv. Doz. Dr. Heinecker

Korreferent: Prof. Dr. Holtz

Mündliche Prüfung:

17. März 1964

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Rolf Heinecker möchte ich meinen herzlichen Dank aussprechen für die Überlassung des Themas, das meinen Interessen in besonderer Weise entsprach und für die Unterstützung, welche er mir bei der Fertigstellung der Arbeit zuteil werden ließ.

Besonderer Dank gilt auch meinen Kollegen, die mir mit ihrer liebenswürdigen Hilfsbereitschaft die Durchführung der Versuche ermöglicht hatten.

INHALTSVERZEICHNIS

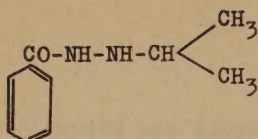
	Seite
A. <u>Einleitung</u>	1
B. <u>Methodik</u>	10
C. <u>Ergebnisse</u>	12
I. Wirkung oral gegebenen Novadrals ohne MAOH	12
II. Versuchsreihe Iproniazid (Marsilid)- Novadral	13
III. Versuchsreihe Isocarboxazid (Marplan)- Novadral	19
1. VP mit auserpägter Wirkung	19
2. VP mit weniger deutlicher Wirkung	21
3. Nebenwirkungen	23
4. Zusammenfassung	23
IV. Versuchsreihe Nialamid (Niamid)-Novadral	24
1. VP mit ausgeprägter Wirkung	25
2. VP mit weniger deutlicher Wirkung	26
3. VP mit nur angedeuteter Wirkung	28
4. Nebenwirkungen	29
5. EKG-Auswirkungen	30
6 Zusammenfassung	30
V. Nebenwirkungen	31
D. <u>Besprechung der Ergebnisse</u>	32
E. <u>Zusammenfassung</u>	38
F. <u>Abbildungen, Tabellen</u>	40
G. <u>Literaturverzeichnis</u>	61
H. <u>Lebenslauf</u>	

A Einleitung

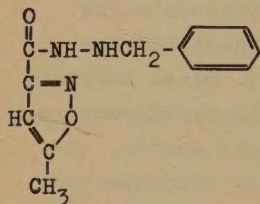
Bei manchen Medikamenten hat die Beobachtung von Nebenwirkungen dazu geführt, daß der ursprüngliche Indikationsbereich zugunsten eines anderen verlassen wurde. Eines dieser Medikamente ist das Hydrazinderivat der Nikotinsäure, das Iproniazid (=Marsilid). Diese Substanz sollte zunächst als Verwandter des Isonicotinsäurehydrazids (INH) als Tuberkulostatikum verwendet werden, erwies sich jedoch in dieser Indikation als unzureichend. Als Nebenwirkung fanden sich so starke psychostimulierende Eigenschaften (ROBITZEK et al. 52), daß das Iproniazid als antidepressives Medikament Eingang in die Therapie fand (KLINE et al. 57, VOELKEL 59, GROSS 62 u.a.). Wenig später wurde beobachtet, daß auch Patienten mit Angina pectoris unter Iproniazid oder verwandten Substanzen oft erhebliche subjektive Besserungen aufwiesen (s. unten), daß Hypertonien manchmal zu verringern waren und daß Patienten mit starken Schmerzzuständen (Karzinomkranke und Arthritiker) nicht selten erhebliche Linderung fanden.

Da das Iproniazid neben seinem erwünschten Effekt als Psychopharmakon erhebliche Nebenwirkungen, vor allem eine starke Lebertoxizität (POPPER 58, ZBINDEN u. STUDER 59, ZIMMERMANN et al. 59, BEER u. SCHAFFNER 59, GROSS 62, SPELLBERG u. FRANKEL 62) aufwies, wurde versucht, es durch andere Hydrazinderivate zu ersetzen.

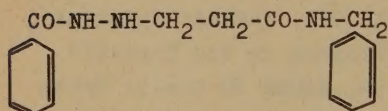
Diese Pharmaka zeigen viel geringere Nebenwirkungen, sind vor allem praktisch nicht mehr lebertoxisch (SARRO 60, KNICK 61, SCHNEIDER et al. 62). Recht breite Anwendung fanden das Isocarboxazid (=Marplan) und vor allem das Nialamid (=Niamid). Die chemische Struktur der genannten Substanzen geht aus den folgenden Bildern hervor:



Iproniazid
= N¹-isonicotinyl-N²-isopropylhydrazin



Isocarboxazid
= 1-Benzyl-2-(5-methyl-3-isoxazolyl-carbonyl)hydrazin



Nialamid
= 1-[2-(Benzylcarbonyl)äthyl]-2-isonicotinylhydrazin

In umfangreichen Untersuchungen (ZELLER et al. 52, PLETSCHER et al. 60) wurde erkannt, daß das Iproniazid die Wirkung des Fermentes Monoaminoxidase (MAO), das die biogenen Amine oxydativ zu inaktiven Stufen desaminiert (GUGGENHEIM 16, AXELROD 59, de SCHAEPPDRYVER 61) und vor allem im Gehirn in hoher Konzentration vorkommt (HOLTZ u. WESTERMANN 56), hemmt. Daher wurde das Iproniazid zusammen mit seinen ähnlich wirkenden Derivaten als Monoaminoxidasehemmer (MAOH) bezeichnet.

Durch die monoaminoxidasehemmende Wirkung des Iproniazids und seiner Verwandten kommt es zu einer Anhäufung körpereigener sympathomimetischer Monoamine wie Adrenalin, Noradrenalin und Serotonin oder der Adrenalin-Vorstufen wie DOPAMIN (PLETSCHER et al. 60, KNICK 61) im Organismus, besonders im Gehirn (SPECTOR et al. 58, MINZ und WALASZEK 59, PLETSCHER et al. 61, SCHNEIDER et al. 62, GAUROT 62) und im Herzen (PLETSCHER u. PELLMONT 58, MUSCHOLL 59, FUNDERBURK et al. 60). AXELROD et al. (61) haben diese Befunde allerdings angezweifelt.

Möglicherweise ist die höhere Konzentration der für den Stoffwechsel des Zentralnervensystems wichtigen sympathomimetischen körpereigenen Monoamine im Gehirn für den psychotropen, antidepressiven Effekt verantwortlich (ZELLER 55, GROSS 62).

Die Annahme einer alleinigen MAO-Hemmung erklärt hingegen nicht befriedigend die Wirksamkeit der genannten Hydrazinderivate bei der Behandlung der Angina pectoris, bei der nicht selten beeindruckende Besserungen erzielt wurden (MASTER 58, COSSIO 58, 59, ZBINDEN u. MOESCHLIN 59, WINSON u. ZARCO 60, CESARMAN 59, RIVIER 59, FRIEDGOOD 60, SCHWEIZER 60, MORADOR 61, KNICK 61), wenn man hier nicht auch einen psychotropen Effekt als Ursache der Besserung annehmen will (KNICK 61). KNICK (61) hält es jedoch auch für möglich, daß es unter der Katecholaminanreicherung bei gleichzeitiger Koronardilatation zu verstärkter Oxygenierung des Myokards komme. Diese Hypothese vermag bei Beachtung der Ergebnisse von Untersuchungen von GREMELS (36) u. GOLLWITZER-MEIER (52) sowie RAAB (60) über den sauerstoffverschwendenden Effekt des Adrenalins nicht zu überzeugen, zumal der gefäßdilatierende Effekt des Adrenalins an arteriosklerotisch veränderten Koronararterien kaum ausgeprägt sein dürfte. Nach Untersuchungen von SHIMAMOTO (60) scheinen MAOH, besonders Nialamid, Gefäßintima und Koagulationsmechanismen vor ungünstigen Wirkungen des Adrenalins zu schützen. Verschiedene Stressformen, die geeignet sind, bei Tieren Intimaschäden hervorzurufen, erfahren unter MAOH eine Wirkungsabschwächung oder einen Wirkungsverlust (SCHNEIDER et al. 62).

Die später ausführlicher zu besprechende Theorie AXEL-RODS (59, 61), derzufolge MAOH über eine Permeabilitätsveränderung der Zellgrenzmembranen die Abgabe von Noradrenalin und Adrenalin aus den Zellen hemmen, gibt

hingegen eine befriedigendere Erklärungsmöglichkeit für die Besserung der Angina pectoris, da dem Adrenalin bei der Auslösung von Angina-pectoris-Anfällen durch Stress-Situationen eine besondere Rolle zukommen dürfte (RAAB 60, SCHNEIDER et al. 62).

Daneben erhöhen MAOH den Gehalt des Blutes an freien Fettsäuren, was sich günstig bei der Angina pectoris auswirken könnte, da das Myokard seinen Stoffwechsel zu einem erheblichen Teil (vor allem im Zustand der Hypoxidose) aus freien Fettsäuren bestreitet.

Den MAOH kommen offensichtlich noch weitere, nicht durch eine Hemmung der Monoaminoxidase zu erklärende Wirkungen zu. Dazu gehört die Erscheinung, daß unter längerer Behandlung mit MAOH, vor allem mit Iproniazid, oftmals erhebliche arterielle Hypotonien (THALER 59, NEVES 59, GROSS 62) auftreten, so daß diese Patienten hochgradig orthostatisch labil werden können (CESARMAN 59, SCHÄPPERLE 59, SJOERDSMA et al. 59, VOELKEL 60, KRÖBER 60, ASSALI u. DASGUPTA 60, PLETSCHER 61, SCHLAKE 62). Bei manchen Patienten trat unter der Hypotonie sogar ein Herzinfarkt ein (LUNDQUIST 60). Bei Nialamid soll die hypotensive Nebenwirkung am geringsten sein (RIVIER 59, GROSS 62) oder sogar fehlen (KNICK 61). Ganz ausnahmsweise wurde unter Behandlung mit einer MAOH-Substanz unerklärlicherweise ein erheblicher Blutdruckanstieg beobachtet (JUS 59).

Die hypotensive Wirkung der MAOH hat bisher keine vollkommen befriedigende Erklärung gefunden. Die im folgenden aufgeführten Theorien stellen Erklärungsversuche dar:

1. Die MAOH entfalten eine adrenolytische, antiadrenerische Wirkung (GRIESEMER et al. 55, KAMIJO et al. 56), was jedoch von DAVEY (62) bestritten wird.
2. Die MAOH blockieren die sympathischen Ganglien (PLETSCHER et al. 60, GERTNER 61) oder wirken allgemein sympatholytisch (GRIESEMER et al. 55, HOLTZ 59). DAVEY (62) vermochte hingegen eine sympathische Ganglienblockade nicht nachzuweisen.

3. Die MAOH verringern die Aktivität des Vasomotorenzentrums. Diese Annahme wird dadurch gestützt, daß unter MAOH der Carotis-Sinus-Reflex verringert wird (DAVEY et al. 62, SCHLAKE 62).
4. Die MAOH verändern die Permeabilität der Zellmembranen, die Gewebsbindung (eventuell über eine Hemmung intrazellulärer Transportfunktionen) und die Abgabe der Monoamin-Überträgersubstanzen. So könnte bei unbehinderter Aufnahme die Abgabe von Noradrenalin aus den Zellen gehemmt sein (AXELROD 61, 62, FUNDERBURK et al. 60, 62, SCHNEIDER et al. 62, DAVEY et al. 62). Dadurch könnte das in den Zellen vorhandene Noradrenalin im Bedarfsfall nicht oder doch nicht schnell genug freigesetzt werden, so daß bei orthostatischen Belastungen keine ausreichende Tonisierung der Gefäße möglich wird. Eine solche Änderung von Zelltransportmechanismen vermag nach SCHNEIDER et al. (62) manche Effekte dieser Substanzen zu erklären, die nicht mit einer Monoaminoxidase-Hemmung in Zusammenhang gebracht werden können.
5. Die MAOH setzen die Empfindlichkeit der Gefäßwand gegenüber Noradrenalin herab oder hemmen die Noradrenalin-Freisetzung in der Arterienwand (BÄCHTHOLD u. PLETSCHER 59, PLETSCHER 60).
6. Die MAOH verändern Stoffwechsel und Erregbarkeit der glatten Muskulatur (DAVEY et al. 62).
7. Die MAOH vermindern das Herzschlagvolumen und führen zu venöser Stase ohne wesentliche Dilatation der Arterien (ASSALI u. DASGUPTA 60).
8. Die MAOH lassen Isoprenalin-(=Isoproterenol-)ähnliche Substanzen entstehen (DAVEY et al. 62), die zu Blutdruckabfall führen.

Zur Verhinderung der unter Behandlung mit MAOH zu befürchtenden Hypotonie, vor allem der orthostatischen Labilität, war es naheliegend, blutdrucksteigernde Sympathomimetika zu geben.

Doch wurde vor dieser Behandlung bald gewarnt, da Adrenalin- und Noradrenalin-haltige Substanzen unter der Therapie mit MAOH nicht selten zu gefährlichen, oft stundenlangen Blutdrucksteigerungen auf Werte über 200 mm Hg mit Tachykardie und manchmal auch Extrasystolen führten (VOELKEL 60).

Wenn auch diese Beobachtung der Überlegung entsprach, daß exogen zugeführtes Adrenalin oder Noradrenalin oder Sympathomimetika mit naher Verwandtschaft zu diesen Brenzkatechinen durch MAOH im Abbau behindert werden, wodurch es zu einer Wirkungssteigerung kommen konnte, so sind doch tierexperimentelle Untersuchungen nicht so eindeutig, was mit der Tierart (PLETSCHER et al. 60) und dem untersuchten Amin zusammenhängen dürfte, da die Amine auf verschiedenen Wegen inaktiviert werden können.

Allgemein gesichert ist es, daß exogen zugeführtes Tyramin ~~[die Vorstufe von Adrenalin und Noradrenalin,]~~ durch MAOH eine Verstärkung seiner blutdruckerhöhenden Eigenschaften erfährt (GRIESEMER 53, BALZER u. HOLTZ 56, CORNE u. GRAHAM 57, GOLDBERG u. SJOERDSMA 59, DAVEY 62).

Für Adrenalin und Noradrenalin hingegen stimmen die Untersuchungsergebnisse nicht überein. Im Gegensatz zu Tyramin bestehen hier neben der oxydativen Desaminierung (GUGGENHEIM 16, SCHAYER et al. 55, BALZER u. HOLTZ 56, KIRSHNER et al. 58, 59, AXELROD 59, PLETSCHER et al. 60, de SCHAEPPDRYVER u. KIRSHNER 61) folgende anderen Ausscheidungs- und Inaktivierungsmöglichkeiten:

1. Ausscheidung unveränderten Adrenalins im Urin (HOLTZ et al. 47, 50, KRONEBERG u. SCHÜMANN 50, SCHAYER 51).
2. Bindung an Glukuronsäure (HOLTZ et al. 50) und an Schwefelsäure (RICHTER 40).
3. Abbau durch die Cytochromoxydase zu Adrenochrom (GREEN u. RICHTER 37, GUGGENHEIM 51).
4. Inaktivierung durch die O-Methyltransferase (AXELROD 59-61, HOLTZ et al. 60, de SCHAEPPDRYVER u. KIRSHNER 61).

Möglicherweise geschieht der Adrenalinabbau in verschiedenen Organen auf unterschiedlichen Wegen. So nimmt PLETSCHER (61) an, daß die oxydative Desaminierung vor allem im Zentralnervensystem und im Herzen bedeutsam ist,

wogegen diesem Adrenalin-Inaktivierungsweg für den gesamten Organismus eine nur sehr geringe Rolle zukommt, die O-Methyltransferase dagegen weit wichtiger ist (HOLTZ et al. 60). Manche Autoren gehen so weit, anzunehmen, der Aminooxydase für den Adrenalinabbau überhaupt keine besondere Bedeutung beizumessen (RICHTER 40, v. EULER u. ZETTERSTRÖM 55, v. EULER u. HELLMER-BJÖRKMAN 55, HOLTZ et al. 56, LA BROSSE et al. 58, AXELROD et al. 58 u. 59).

Aus der Literatur sind folgende Angaben über den Einfluß von Adrenalin und Noradrenalin auf den Kreislauf unter MAOH-Einfluß zu entnehmen:

BALZER u. HOLTZ (56) fanden an Katzen 1 - 1 1/2 Stunden nach Iproniazidgabe oft einen verringerten Blutdruckeffekt von Adrenalin und Noradrenalin, was sie durch eine sympathikolytische Nebenwirkung des Iproniazids erklärten. In einer anschließenden Phase (etwa 2 - 3 Stunden nach Iproniazidgabe) war die pressorische Wirkung beider Substanzen jedoch etwas verstärkt. Nach den gleichen Autoren wird durch MAOH die pressorische Wirkung der Phenyl- und Indolylalkyl-Amine Tyramin und Tryptamin erheblich stärker erhöht als die der Brenzkatechine Adrenalin und Noradrenalin, die im Gegensatz zur ersteren Gruppe offensichtlich über andere Abbauege (s. oben) als den der oxydativen Desaminierung verfügen. Erklärt wird diese Erscheinung von BALZER u. HOLTZ damit, daß durch die MAO-Hemmung die indirekte (nämlich die Neurosympathin freisetzende) Wirkung der Phenyl- und Indolylalkyl-Amine potenziert wird, nicht jedoch die den Brenzkatechinen eigene direkte Wirkung auf die glatte Muskulatur. Auch FLECKENSTEIN et al. (53, 55) unterscheiden zwischen einer direkten Wirkung der Sympathomimetika der Brenzkatechinreihe und einer indirekten der Phenyl-Alkyl-Derivate. Somit dürfte die Blockierung der MAO des postganglionären, markscheidenlosen Neurons, nicht jedoch die der Zellen

des Erfolgsorgans für die Wirkungsverstärkung von Tyramin, Tryptamin und Serotonin verantwortlich sein.

PISANTY et al. (59) stellten fest, daß der MAOH Nialamid den durch Adrenalin ausgelösten Blutdruckanstieg verringerte.

Nach GOLDBERG u. SJOERDSMA (59) und PLETSCHER et al. (60) bewirkt Iproniazid beim Hund keine Verstärkung des pressorischen Effekts von Noradrenalin. Auch GRIESEMER et al. (53) hatten bei Katzen unter Iproniazid keine sichere Verstärkung der Adrenalin-Wirkung beobachtet.

HORWITZ et al. (60) stellten beim Menschen hingegen unter Nialamid eine Verstärkung der Noradrenalin-Wirkung fest.

SCHONER (62) fand, daß die pressorische Wirkung einer Adrenalin-Infusion durch Iproniazid nicht verstärkt wurde.

DAVEY et al. (62) zeigten bei Katzen, daß eine Nialamid-Infusion während der ersten 20 - 30 min den pressorischen Effekt von Adrenalin und Noradrenalin verringerte, anschließend langsam stärker werdend erhöhte.

Die durch verringerten pressorischen Effekt des Adrenalins gekennzeichnete erste Phase der Tierexperimente von BALZER u. HOLTZ (56) und DAVEY et al. (62) könnte erklärt werden nicht nur durch eine initiale Sympatholyse, sondern auch durch das Auftreten von Isoprenalin (=Isoproterenol), dessen Aktivität nach Untersuchungen von EAKINS und LOCKETT (61) bei mit Iproniazid behandelten Katzen nach Adrenalin-Injektion (nicht hingegen nach Noradrenalin) stark anstieg und durch MAOH in seiner hypotensiven Wirkung potenziert wird (DAVEY et al. 62).

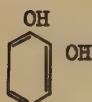
Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß bei den MAOH sehr oft Wirkungen auftreten, die durch eine alleinige Hemmung der MAO nicht zu erklären sind. Das gilt auch für die durch MAOH zu erzielende Potenzierung der pressorischen Wirkung von Vasopressin (DAVEY et al. 62) und die Verstärkung der hypotensiven Wirkung von Histamin und Azetylcholin. DAVEY et al. (62) nehmen als Erklärung eine durch verringerte Gewebsbindung ermöglichte höhere Konzentration der eben genannten Substanzen an den Rezeptoren an. Die Potenzierung der Adrenalin- und Noradrenalin-Wirkung durch MAOH könnte nach AXELROD et al. (61) und DAVEY (62) auch erklärt werden dadurch, daß die Metabolite Metanephrin und Normetanephrin in höherer Konzentration auftreten, wodurch es zu einer Sensibilisierung gegenüber endogenem und exogen zugeführtem Adrenalin und Noradrenalin kommt (BACQ u. RENSON 60).

Trotz der nicht völlig eindeutigen Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen bleibt es bei der Warnung der MAOH-herstellenden pharmazeutischen Firmen, einen MAOH mit einer pressorisch wirksamen Substanz zu kombinieren. Klinischerseits war es sehr erwünscht, durch eine pressorisch wirksame Substanz die unter manchen MAOH zu befürchtende Blutdrucksenkung zu verringern oder gar zu verhindern. Von einem solchen Medikament war zu fordern, daß seine pressorische Wirksamkeit sehr geringfügig war.

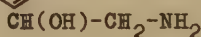
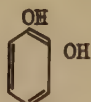
Wir haben daher (wie auch unabhängig von uns und ohne unser Wissen SCHLAKE 62 und SCHONER 62) das Novadral benutzt, da dieses Medikament bei peroraler Gabe nach ausführlichen Vorbeobachtungen an Patienten mit starker orthostatischer Dysregulation oftmals sehr gut diese Störungen dämpfte oder gar beseitigte, ohne daß bei der üblichen Dosis von 20 Tropfen eine eindeutige Erhöhung des Ruheblutdrucks festzustellen war (AUERBACH 57).

Novadral ist chemisch dl-m-Oxyphenyl(1)-aethanol(1)-amin(2)-hydrochlorid, also ein naher struktureller Verwandter des Noradrenalin (s. Zeichnung), mit dem es auch wirkungsverwandt ist (ENGELHARDT u. SCHÜMANN 53, KACZMAREK u. PUPPE 53, CREDNER u. NEUGEBAUER 53). Das Novadral soll im Gegensatz zum Noradrenalin jedoch stabiler und deshalb auch bei oraler Gabe wirksam sein (EDELHOFF 54).

Adrenalin



Noradrenalin



Novadral



B Methodik

Es wurden 13 Versuchsreihen durchgeführt. 11 Medizinstudenten der Universität Frankfurt am Main mit einem Durchschnittsalter von 24,3 Jahren standen für die Untersuchungen zur Verfügung. Bei zwei von ihnen wurden in zwei Versuchsreihen verschiedene MAOH verwendet. Die einzelne Untersuchungsreihe erstreckte sich über durchschnittlich 9 Wochen.

Die Versuchspersonen (VP) kamen entweder morgens nüchtern oder aber nachmittags, nachdem sie in den letzten drei Stunden nichts mehr zu sich genommen hatten, zum Versuch. Jedoch wurde jede VP zur jeweils gleichen Zeit untersucht. Die VP lagen auf einem bequem gepolsterten Untersuchungsbett in einem ruhigen, abgedunkelten Zimmer. Nach 30 min Liegen wurde 3mal der Ruheblutdruck registriert. Dafür wurde das Gerät nach Boucke-Brecht mit einem Infraton-Kondensatormikrophon in Verbindung mit dem direkt registrierenden Cardiopan-Einfachsreiber verwen-

det. Die Filmablaufgeschwindigkeit betrug 10 mm/sec. Die Blutdruckmanschette wurde zu Beginn der Ruheperiode angelegt, um die VP bei den jeweiligen Blutdruckregistrierungen möglichst wenig zu stören. Das Pulsmikrophon wurde während der Ruheperiode nur locker über der Art. brachialis befestigt und wurde lediglich zu den einzelnen Registrierungen durch das darüber gelegte Band enger an die Arterie gekoppelt, so daß die Gefäße nur kurzfristig unter Druck gesetzt wurden, um reflektorische Kontraktionen und Stauungen zu vermeiden.

Bei diesem Verfahren ist, wie aus Abb. 1 ersichtlich, die systolische Blutdruckhöhe (Ps) durch das Auftreten der ersten Pulswelle, die diastolische (Pd) durch das Verschwinden des negativen Ausschlags in der Tonzacke zu Beginn der Pulswelle gegeben. Zur Bestimmung der Blutdruckwerte werden diese beiden Kurvenpunkte mit den vom Gerät im Abstand von 10 mm Hg in den Kurvenzug eingeschriebenen Eichwerten verglichen. Zur Pulsfrequenzbestimmung wurden 10 Pulsintervalle ausgezählt.

Bei den Vorversuchen erhielten die VP lediglich 20 Tropfen Novadral (= 6 mg der Substanz), jedoch noch keine MAOH, um zunächst die reine Novadralwirkung festzustellen. Danach nahmen die VP täglich die von uns vorgeschriebene Menge von MAOH. Jeweils zu Beginn der dem Versuch vorangehenden Ruheperiode wurde ein Drittel der Tagesdosis des MAOH per os gegeben. Novadral wurde lediglich bei den Versuchen genommen. Die Dosis betrug in der Regel 20 Tropfen. Lediglich bei der ersten VP variierten wir in der ersten Versuchsreihe die Dosis: sie bekam 10, 20, 40 und 50 Tropfen.

Da bald zu erkennen war, daß die MAOH erst nach mehrtägiger Behandlung einen ganz eindeutigen Einfluß auf die blutdruckerhöhende Eigenschaft des Novadrals aufwiesen,

wurden bei jeder VP die Untersuchungen in Abständen von mehreren Tagen wiederholt. Die MAOH wurden abgesetzt, wenn die Wirkung auf die blutdruckerhöhende Eigenschaft des Novadrals nachließ. Die Untersuchungen wurden so lange fortgesetzt, bis das Ausgangsverhalten Novadral gegenüber wieder erreicht wurde. Bei den VP wurden zwischen 10 und 25 Einzeluntersuchungen von jeweils 50 bis 320 min Dauer durchgeführt.

Bei den letzten 5 Versuchsreihen wurde vor dem Versuch, zum Zeitpunkt maximaler Wirkung und am darauffolgenden Tag zur gleichen Zeit sowie am Ende der Versuchsreihe ein Steh-EKG geschrieben. Wir beschränkten uns auf die Registrierung der Extremitätenableitungen nach Einthoven mit dem Cardiopan-3fach-Direktschreiber.

Nur bei einer VP verwendeten wir das oft mit starken Nebenwirkungen belastete Iproniazid (Marsilid⁺). Bei 5 VP gaben wir Isocarboxazid (Marplan⁺⁺) und bei 7 VP Nialamid (Niamid⁺⁺⁺).

C E r g e b n i s s e

I. Wirkung oral gegebenen Novadrals ohne MAOH

In zwei Leerversuchen (nur bei zwei VP begnügten wir uns mit einem Leerversuch, da wir bei diesen VP schon aus einer früheren Versuchsreihe das Verhalten Novadral gegenüber kannten) erhielt jede VP lediglich Novadral-Liquidum, um einen Eindruck von der blutdruckerhöhenden Wirkung zu erhalten und um später bei der Kombination mit MAOH Vergleichsmöglichkeiten zu erhalten.

Marsilid (⁺) und Marplan (⁺⁺) wurden uns freundlicherweise von der Firma Hoffmann La Roche, Niamid (⁺⁺⁺) von der Firma Pfizer zur Verfügung gestellt.

Tabelle 1 gibt die vor und nach Novadralgabe beobachteten Werte von Blutdruck und Herzfrequenz wieder. Die Tabelle läßt erkennen, daß die von uns benutzte Novadraldosis bei oraler Zuführung den Blutdruck nicht sicher zu beeinflussen vermag: nach Novadral lagen die Einzelwerte von systolischem und diastolischem Blutdruck zumeist im Bereich der Blutdruckschwankungen der Vorperiode. Nur in Einzelfällen war eine Blutdruckerhöhung angedeutet, die häufiger den diastolischen als den systolischen Druckwert betraf. In anderen Fällen sank der Blutdruck während der Untersuchung dagegen etwas ab, was mit der relativ langen Versuchsdauer in völlig entspannter Lage erklärt werden kann. Auch die Pulsfrequenz ließ keine völlig eindeutige Beeinflussung erkennen. Bei manchen VP war eine Senkung angedeutet, bei der jedoch nicht entschieden werden kann, ob diese Ausdruck der weiteren Entspannung oder der Medikamentenwirkung war.

II. Versuchsreihe Iproniazid (Marsilid) - Novadral

Mit dieser Kombination wurde nur eine orientierende Versuchsreihe durchgeführt, um durch die in der Literatur vom Iproniazid (Marsilid) mitgeteilten häufigen Nebenwirkungen keine weiteren VP zu belästigen oder gar zu gefährden. Iproniazid wurde 9 Tage lang in einer Tagesdosis von 200, anschließend in einer solchen von 100 mg gegeben.

Unter der Marsilidbehandlung lagen die Ruhewerte für den Blutdruck im Durchschnitt zunächst tiefer, später höher, für die Pulsfrequenz niedriger als in der Iproniazid-freien Vorperiode (Tab. 2): Zu Versuchsbeginn vor Einsetzen der Iproniazidwirkung (vom 3. bis zum 10. Tag der Iproniazidgabe) betrug der Mittelwert des Ruheblutdrucks 108,7/65,5, vom 10. Tag der Untersuchungen bis Versuchs-ende 113,9/71,5 mm Hg.

Die Pulsfrequenz zeigte in der Vorperiode einen mittleren

Ruhewert von 73,7, während der Iproniazidtherapie einen solchen von 68,5 und nach Absetzen des Iproniazids einen von 76,3 Schlägen/min.

Die Novadraldosis wurde variiert, da zunächst (fälschlicherweise, wie sich später herausstellte) der Eindruck bestand, daß die in den Vorversuchen verwendete Dosis von 20 Tropfen Novadral auch unter MAOH-Einfluß den Blutdruck nicht zu verändern vermochte (Abb. 2, Tab. 2).

Die während der ganzen Versuchsreihe nach Novadralgabe aufgetretenen systolischen Druckmaxima sind in Abb. 2 wiedergegeben. Schon nach wenigen Tagen bewirkte das Iproniazid eine Potenzierung der pressorischen Wirkung des Novadrals. Am 3. Tag der Iproniazideinnahme ließen 40 Tropfen Novadral den systolischen Blutdruck von 108 auf 126 und am folgenden Tag 50 Tropfen Novadral den systolischen Blutdruck von 110 auf 139 mm Hg ansteigen, wogegen die gleiche Dosis von 50 Tropfen nach Abklingen der Iproniazidwirkung nur noch eine ganz geringe systolische Blutdruckerhöhung von 114,3 auf 122 zustande brachte. Am 8. Tag der Iproniazidbehandlung erwiesen sich 20 Tropfen Novadral dagegen immer noch als wirkungslos. In den folgenden drei Versuchen nach 9, 10 bzw. 12 Tagen MAOH-Gabe stieg der systolische Druck nach 40 Tropfen Novadral auf sehr hohe Werte (186, 174 und 202 mm Hg!) an. Bei den weiteren Versuchen erhielt die VP regelmäßig 20 Tropfen Novadral, die sich nun als pressorisch sehr wirksam erwiesen.

Nach ungefähr 4 Wochen ließ die potenzierende Wirkung des Iproniazids auf den pressorischen Effekt des Novadrals deutlich nach. Nach 32tägiger Gabe wurde das Iproniazid abgesetzt. Die Novadral-potenzierende Wirkung des Iproniazids hielt während der nächsten 10 Tage noch deutlich an. Der Versuch 13 Tage nach Beendigung der Iproniazidgabe wies keine Blutdruckerhöhung mehr auf.

Da die durch 40 Tropfen Novadral erzielten Blutdruckanstiege die höchsten Werte unserer ganzen Untersuchungs-

reihe erreichten, sei das Kreislaufverhalten unter dieser Novadraldosis in Abb. 3 gesondert dargestellt: während am 3. Tag der Iproniazideinnahme durch Novadral eine nur relativ mäßiggradige Erhöhung des systolischen Drucks von 108 auf 126 und des diastolischen von 66,6 auf 83 mm Hg, sowie eine Erniedrigung der Herzfrequenz von 77 auf 52 eintrat, war der gleichartige Effekt am 9. und 10. Tag weit ausgeprägter und am 12. Tag so stark, daß sich eine Fortführung der Untersuchung mit dieser Novadraldosis verbat. An diesem Tag stieg der systolische Druck in 80 min von 111,5 auf 202, der diastolische in 110 min von 71,2 auf 106, und die Frequenz fiel in 50 min von 64,2 auf 46 Schläge/min. Abb. 3 läßt weiter erkennen, daß nicht nur die Höhe der Blutdruckwerte, sondern auch die Dauer der Blutdruckerhöhung mit der Länge der Iproniazidbehandlung zunahm. Der Gipfel der Blutdruckerhöhung und der Tiefstpunkt der Frequenzsenkung wurden am 3. und 9. Tag weit früher erreicht als am 10. und 12. Tag. Blutdruckanstieg und Frequenzabfall gingen schneller vor sich als die anschließende Phase der Annäherung der Werte an das vorherige Niveau. Der erste Schenkel der Blutdruck- und Frequenzkurve war also steiler gestellt als der zweite.

Abb. 4 zeigt das Kreislaufverhalten nach 20 Tropfen Novadral. Diese Dosis ließ auch 8 Tage nach Beginn der Iproniazidbehandlung noch keinen eindeutigen Einfluß erkennen. Am 14. Tag der Iproniazidgabe löste diese Novadraldosis dagegen eine ausgeprägte Kreislaufreaktion aus: der systolische Druck stieg in 40 min von 115 auf 158, der diastolische in 60 min von 74 auf 96 mm Hg, und die Frequenz fiel in 40 min (entsprechend dem Zeitpunkt des höchsten Anstiegs des systolischen Drucks) von 66,6 auf 51 Schläge/min. Der systolische Druck erreichte auch nach 220 min noch nicht den Ausgangswert, wogegen das beim diastolischen Druck und der Frequenz nach 150 min der Fall war.

An den folgenden Tagen blieb die pressorische Wirkung des Novadrals deutlich, jedoch zeigten sich erhebliche Reaktionsunterschiede in den Einzelversuchen. Es entstand der Eindruck, daß nach besonderen körperlichen oder seelischen Belastungen am Abend, in der Nacht oder vor allem unmittelbar vor dem Versuch der Blutdruckanstieg geringer ausfiel. Doch über solche Tagesschwankungen hinaus läßt Abb. 4 erkennen, daß am 25. Tag der Iproniazidbehandlung das absolute Maximum des systolischen Blutdruckanstiegs erreicht wurde: der systolische Druck stieg in 40 min von 118,6 auf 170, der diastolische in 30 min von 74 auf 97 mm Hg, die Pulsfrequenz fiel in 40 min (entsprechend dem Zeitpunkt des höchsten Anstiegs des systolischen Drucks) von 67,3 auf 48. Der Ausgangswert wurde für Ps nach 200 min, für Pd nach 160 und für die Frequenz nach 180 min erreicht.

Abb. 5, die nur die relativen Veränderungen von Ps, Pd und Fr gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten wiedergibt, zeigt jedoch, daß der systolische Druck schon am 18. Tag der Iproniazideinnahme die relativ stärkste Erhöhung erfuhr, und daß Pd schon am 14. Tag einen dem Verhalten am 25. Tag gleichwertigen Anstieg aufwies. Der 25. Tag springt also in Abb. 4 nur deshalb so ins Auge, weil an diesem Tag die Ausgangswerte von Ps und Pd höher lagen als an den anderen Tagen. Die Pulsfrequenz dagegen erreichte erst am 25. Tag der Iproniazideinnahme mit dem absoluten Tiefstwert auch den relativ stärksten Abfall.

Abb. 5 läßt weiter erkennen, daß durch Iproniazid zunächst die blutdruckerhöhende Wirkung des Novadrals am diastolischen Druck deutlicher in Erscheinung trat als am systolischen. Später war dagegen die Wirkung auf den systolischen Druck ungleich stärker, so daß die Blutdruckamplitude wesentlich anstieg.

Die weiteren Versuche am 28., 31. und 32. Tag der Iproniazideinnahme lassen sowohl in Abb. 4 als auch in 5 immer

noch eine erhebliche blutdrucksteigernde und frequenz-senkende Novadralwirkung erkennen, doch ist diese Reaktion weniger umfangreich als zuvor.

Der für alle mit 20 Tropfen Novadral durchgeführten Versuche berechnete Mittelwert der an den einzelnen Versuchstagen gefundenen maximalen Veränderungen gegenüber dem jeweiligen Ruheausgangswert betrug für den systolischen Blutdruck +31,6, für den diastolischen +16,9 mm Hg und für die Pulsfrequenz -16,1 Schläge/min. Nach Absetzen des Iproniazids war die Novadralwirkung zunächst noch erkennbar (unerklärlicherweise mit Ausnahme des Versuches am 5. Tag). Erst am 13. Tag war keine eindeutige Wirkung mehr festzustellen.

Auch die Untersuchungen mit 20 Tropfen Novadral ließen erkennen, daß an den Tagen mit besonders umfangreichen Veränderungen von Blutdruck und Pulsfrequenz die Wirkung besonders lange anhielt. Und auch in diesen Versuchen ist der aufsteigende Ast der Blutdruckkurve steiler gestellt als der abfallende. Bei der Frequenz erfolgt dementsprechend der Abfall steiler als der Anstieg.

Die Wirkungsdauer war in den Untersuchungen mit 40 Tropfen Novadral (entsprechend den höheren Blutdruckanstiegen) größer als in denjenigen mit 20 Tropfen (im Mittel aller Versuche 228 gegen 141 min).

Als subjektiv besonders belästigend bestanden während der Iproniazid-Dauerbehandlung eine starke Schlafstörung und eine hartnäckige Obstipation. Während der Novadralversuche trat schon bei einer systolischen Blutdrucksteigerung auf über 130 mm Hg ein leichtes Engegefühl in Kopf und Brust auf. Nur bei dem Versuch, der als Folge der Gabe von 40 Tropfen Novadral in 80 min einen Blutdruckanstieg von 111,5/71,2 auf 202/97 mm Hg aufwies, war das Engegefühl sehr unangenehm, es zeigten sich Atemnot und intensive pulssynchronklopfende Kopfschmerzen. Auch nach Abklingen der Blutdruckerhöhung waren die Beschwerden nicht völlig verschwunden. Am gleichen Tag kam es

mehrfach zu orthostatisch ausgelösten Schwindelanfällen mit Schwarzwerden vor den Augen. Eine zuvor unbekannte Neigung zu Kopfschmerzen blieb noch monatelang bestehen.

Über diese Versuchsreihe kann zusammenfassend festgestellt werden:

Iproniazid führte zu einer leichten Erhöhung der Ruheblutdruckwerte und einem geringen Abfall der Pulsfrequenz.

Die blutdrucksteigernde und pulsfrequenzsenkende Wirkung von Novadral wurde durch Iproniazid erheblich gesteigert. Eine Dosis von 20 Tropfen Novadral, die üblicherweise die Ruhewerte von Blutdruck und Pulsfrequenz nicht oder nur unwesentlich verändert, führte unter der Iproniazid-dauerbehandlung nach einer Latenzzeit von über einer Woche zu ausgeprägten Kreislaufreaktionen. Der relative Anstieg des systolischen Drucks betrug maximal 53,8, der des diastolischen maximal 23 mm Hg, und die relative Senkung der Pulsfrequenz maximal 19,3 Schläge/min. Das Maximum der Wirkung wurde für den systolischen Druck am 18., für den diastolischen am 14., für die Pulsfrequenz am 25. Tag erreicht. Während 20 Tropfen Novadral erst nach über einer Woche eine Wirkung aufwiesen, war die Wirkung von 50 Tropfen Novadral schon am 4. und 7. Tag der Iproniazidgabe erheblich verstärkt. Der die Novadralwirkung potenzierende Einfluß des Iproniazids klang bei gleichbleibender Iproniaziddosis langsam ab. Auch nach Absetzen des Iproniazids war die Wirkung des Novadrals noch für etwa 10 Tage verstärkt.

Geringgradige Veränderungen an Blutdruck und Pulsfrequenz klangen oft in etwa zwei Stunden ab, umfangreichere brauchten nicht selten über drei Stunden bis zum Rückgang auf den Ausgangswert. In jedem Fall war die Zeit bis zum Erreichen des Maximums der Veränderung wesentlich kürzer als die vom Maximum bis zum Erreichen des Ausgangsniveaus.

III. Versuchsreihe Isocarboxazid (Marplan)-Novadral

Diese Medikamentenkombination wurde an 5 VP (VP 2-6) untersucht. Nach zwei Vorversuchen nahmen die VP am ersten Tag 2 x 1, vom zweiten Tag an täglich 3 x 1 Tablette Isocarboxazid (= 30 mg Marplan). Nur VP 6 nahm an den ersten drei Tagen 3, anschließend 2 Tabletten (20 mg Marplan). Zur Verhütung eventueller Schlafstörungen wurde die letzte Dosis vor 16 Uhr genommen. Die VP kamen mit Ausnahme von VP2 vormittags zur selben Zeit zur Untersuchung.

Die Ruhewerte lagen für den systolischen und diastolischen Blutdruck bei Vergleich mit der Vorperiode während der Isocarboxazidbehandlung zumeist höher, die Pulsfrequenz niedriger, wie in Tab. 3 am Beispiel der VP2 und 4 gezeigt. Nach dem Umfang der Kreislaufreaktion konnten zwei Gruppen unterschieden werden.

1. VP mit ausgeprägter Wirkung

Diese Gruppe besteht aus zwei VP (VP2 und VP6). Bei VP2 (Abb. 6, Tab. 3) war am 7. Tag der Isocarboxazidbehandlung durch Novadral noch keine eindeutige Beeinflussung des systolischen Drucks zu erzielen. Der an diesem Untersuchungstag nach 1 1/2 Stunden aufgetretene Anstieg des diastolischen Drucks und Abfall der Frequenz konnte nicht mit ausreichender Sicherheit als medikamentöser Effekt angesehen werden. Am 14. Tag zeigte sich schon eine recht deutliche, am 23. Tag der Isocarboxazideinnahme eine maximale Wirkung. An diesem Tag stieg der systolische Druck in 45 min von 117 auf 170, der diastolische in der gleichen Zeit von 75 auf 104 mm Hg, die Pulsfrequenz fiel schon nach 20 min von 60,6 auf 46 und erreichte nach weiteren 20 min einen Tiefstwert von 43. Nach 160 min waren die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht. Das Maximum der Veränderungen an den einzelnen Tagen trat zu recht unterschiedlichem Zeitpunkt ein:

geringfügige Veränderungen erreichten ihren Höchstwert schon nach 30, hochgradige ihr Maximum manchmal erst nach 80 min.

Das Fehlen einer Kreislaufreaktion am 26. Tag der Isocarboxazideinnahme konnte nicht erklärt werden. Es muß an eine mangelhafte Novadralresorption gedacht werden.

Nachdem die durch Novadral ausgelöste Kreislaufreaktion unter gleichdosierter Isocarboxazidbehandlung weniger umfangreich ausfiel, wurde Isocarboxazid abgesetzt. Zwei Tage später wurde die pressorische Wirkung des Novadrals immer noch deutlich potenziert. Am 11. Tag nach Ende der Isocarboxazidgabe zeigte der Blutdruck keine, die Pulsfrequenz eine nur noch angedeutete Reaktion.

Der für die gesamte Versuchsreihe berechnete Mittelwert der an den einzelnen Versuchstagen gefundenen maximalen Veränderungen gegenüber dem jeweiligen Ruheausgangswert betrug für den systolischen Druck +24,5, für den diastolischen +19,0 mm Hg und für die Pulsfrequenz -12,1 Schläge/min.

Bei VP6 (Abb. 7) führte Novadral schon am 2. Tag der Isocarboxazidgabe zu einem leichten Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks und einem geringen Abfall der Pulsfrequenz. Ein deutlicher Effekt fand sich am 16. Tag: der systolische Druck stieg in 50 min von 112,3 auf 136, der diastolische in 40 min von 76 auf 95 mm Hg, und die Pulsfrequenz fiel in 50 min von 54,6 auf 45 Schläge/min. Das Wirkungsmaximum wurde erst am 26. Tag der Isocarboxazideinnahme erreicht. An diesem Tag bewirkte Novadral in 40 min einen Anstieg des systolischen Drucks von 106,3 auf 140, des diastolischen von 70 auf 89 mm Hg und einen Abfall der Pulsfrequenz in 30 min von 55 auf 41 Schläge/min. Nach 140 min wurden die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht.

Am 31. Tag war die Wirkung wesentlich geringer, worauf das Isocarboxazid abgesetzt wurde.

Der Zeitraum zwischen Novadraleinnahme und Auftreten des Maximums der Veränderungen war hier sehr unterschiedlich: in manchen Versuchen wurde schon nach 30 min, in anderen erst nach 90 min ein systolischer Druckanstieg von 10 bis 20 mm Hg erreicht, wogegen der Gipfel an den beiden Tagen mit den sehr umfangreichen Veränderungen nach einer Stunde schon überschritten war.

Zwei Tage nach Beendigung der Isocarboxazidbehandlung war noch eine deutlich pressorische Wirkung des Novadrals festzustellen. Nach 6 und 9 bzw. 13 Tagen war das nicht mehr der Fall.

Der für die gesamte Versuchsreihe berechnete Mittelwert der an den einzelnen Versuchstagen gefundenen maximalen Veränderungen gegenüber dem jeweiligen Ruheausgangswert betrug für den systolischen Druck +15,5, für den diastolischen +17,9 mm Hg und für die Pulsfrequenz -7,1 Schläge/min.

Die Mittelwerte beider VP, die nach dem gleichen Vorgehen berechnet wurden, betrugen für den systolischen Druck +20,0, für den diastolischen +18,4 mm Hg und für die Pulsfrequenz -9,6 Schläge/min.

2. VP mit weniger deutlicher Wirkung

Bei VP3 (Abb. 8), VP4 (Abb. 9, Tab. 3) und VP5 (Abb. 10) war die blutdruckerhöhende und frequenzsenkende Wirkung der Kombination von Isocarboxazid und Novadral weniger ausgeprägt.

Der für die gesamte Versuchsreihe dieser Gruppe berechnete Mittelwert der an den einzelnen Versuchstagen beobachteten maximalen Veränderungen gegenüber dem jeweiligen Ruheausgangswert betrug für den systolischen Druck +8,9, für den diastolischen +10,3 mm Hg und für die Pulsfrequenz -6,4 Schläge/min.

Bei VP3 und VP4 war nach 13 Tagen, bei VP5 nach 10 Tagen der Isocarboxazidbehandlung durch das Novadral erstmalig eine eindeutige Reaktion beider Blutdruckwerte und der

Pulsfrequenz zu erzielen. Doch zeigten VP4 und 5 schon am 3. Tag der Isocarboxazidbehandlung einen eindeutigen Anstieg des diastolischen Drucks und einen Abfall der Frequenz; an diesem Tag war also lediglich der systolische Druck noch nicht eindeutig betroffen. Bei VP3 war am 4. Tag der systolische Druck schon um 10,8 mm Hg erhöht, die Frequenz um 6 gesenkt, der diastolische Druck hingegen unverändert. Das Maximum der Blutdrucksteigerung wurde bei allen drei VP am 28. Tag der Isocarboxazidbehandlung erreicht. Nur bei VP4 war die Reaktion am 13. Tag schon nahezu gleich umfangreich wie am 28. Die an diesem 28. Tag erzielten maximalen Veränderungen gehen aus der folgenden Übersicht hervor:

VP	Ps		Pd		Fr	
3	114,2	138,0	78,8	98,0	55,8	51,0
4	116,0	132,0	71,0	90,0	65,3	60,0
5	95,6	114,0	62,0	81,0	48,0	44,0
	mm Hg				Schläge/min	

Das Maximum der Veränderung trat bei VP3 nach etwa 90 min, bei VP4 nach 40 min und bei VP5 nach 110 min auf. Das Maximum des Pulsfrequenzabfalls stimmte bei VP3 und 4 mit dem höchsten Blutdruckanstieg überein, nur bei VP4 lag er früher, nämlich schon nach 30 min. Die Ausgangswerte wurden von VP4 nach 130, von VP3 nach 180 und von VP5 nach 240 min weitgehend erreicht. Nach dem 28. Tag der Isocarboxazidbehandlung verringerte sich die Blutdruckwirksamkeit des Novadrals. Am 38., 36. bzw. 31. Tag wurde bei den drei VP das Isocarboxazid abgesetzt. Bei VP3 und 4 erzielte Novadral am 2. Tag danach, bei VP5 auch am 4. Tag noch eine leichte Blutdrucksteigerung. Spätere Untersuchungen ließen keinen sicheren Effekt des Novadrals mehr erkennen.

3. Nebenwirkungen

Obwohl die letzte Isocarboxaziddosis vor 16 Uhr genommen wurde, klagten drei VP über Schlafstörungen: sie wurden abends nicht müde, konnten nicht einschlafen, nach kurzem Schlaf wachten sie oft spontan auf und konnten nicht wieder Schlaf finden. Tagsüber waren sie trotzdem nicht müde, sondern ungewöhnlich aktiv. Drei VP beobachteten Nachtschweiße und Mundtrockenheit. Vier VP klagten über eine durch Abführmittel nicht zu beeinflussende Obstipation. Eine VP wies tagsüber einen leichten Tremor auf und beobachtete beim Einschlafen grobe Muskelzuckungen an den Extremitäten. Diese Beschwerden klangen 3 bis 5 Tage nach Absetzen des Isocarboxazids ab.

4. Über diese aus fünf VP bestehende Versuchsreihe ist zusammenfassend festzustellen, daß das Isocarboxazid die Ruheblutdruckwerte des systolischen und diastolischen Drucks gegenüber der Vorperiode in unterschiedlicher Weise leicht erhöhte, die Pulsfrequenz dagegen etwas senkte. Die blutdrucksteigernde und frequenzsenkende Wirkung des Novadrals wurde durch Isocarboxazid erheblich gesteigert. Die sonst den Blutdruck nicht oder nur angedeutet erhöhende Dosis von 20 Tropfen Novadral führte unter Isocarboxazid zu deutlichem Blutdruckanstieg und erheblicher Frequenzsenkung. Die Latenzperiode bis zum Eintritt dieser Isocarboxazidwirkung betrug zwischen 10 und 16 Tagen, jedoch bewirkte das Novadral bei manchen VP schon nach 3 Tagen einen angedeuteten Blutdruckanstieg (vor allem des diastolischen Werts) und Frequenzabfall. Das Maximum der Veränderung wurde zwischen dem 23. und 28. Tag der Isocarboxazidbehandlung erreicht. Die umfangreichste relative Veränderung wies VP2 auf, bei der der systolische Druck um 53, der diastolische Druck um 28,7 mm Hg erhöht, und die Pulsfrequenz um 17,6 Schläge/min gesenkt wurde. Die am wenigsten umfangreiche relative Veränderung am Tage des Wirkungsmaximums betrug für den systolischen

Druck + 16 (VP4), für den diastolischen Druck + 19,0 (VP3 u. 5) mm Hg und für die Pulsfrequenz - 4 (VP5) Schläge/min.

Das Maximum der Blutdruckerhöhung wurde in 40 bis 110 min erreicht. Bis zum Abklingen der Wirkung brauchte es 2 bis 4 Stunden. Geringgradige Veränderungen waren etwas flüchtiger als hochgradige. Der Gipfelwert wurde jedoch bei letzteren oftmals früher erreicht als bei nur leichtem Blutdruckanstieg. Die umfangreichste Senkung der Pulsfrequenz wurde nicht selten vor der maximalen Blutdruckerhöhung erreicht.

Der die Novadralwirkung potenzierende Einfluß des Isocarboxazids hörte nicht plötzlich auf. Nach Absetzen des Isocarboxazids war die Novadralwirkung noch für 2 bis 4 Tage verstärkt.

IV. Versuchsreihe mit Nialamid (Niamid)-Novadral

Diese Medikamentenkombination erhielten sieben VP (VP7 - 13). VP12 ist identisch mit VP1, an der die Kombination Iproniazid-Novadral zunächst untersucht worden war, und VP10 mit VP5, die bereits Isocarboxazid genommen hatte. Die erste Untersuchungsreihe lag jeweils einige Monate zurück.

Nach zwei Vorversuchen (lediglich bei VP10 und 12 beschränkten wir uns auf eine Voruntersuchung) erhielten die VP am ersten Tag 2, am zweiten Tag 2 x 2 und vom dritten Tag an täglich 3 x 2 Tabletten Nialamid (= 150mg Niamid). Eine andere Dosierung wurde lediglich bei VP10 gewählt (siehe Abb. 11). Die letzte Dosis wurde vor 16 Uhr eingenommen.

Nach dem Umfang der Kreislaufreaktion wurden drei Gruppen unterschieden:

1. VP mit ausgeprägter Wirkung

Diese Gruppe besteht aus VP10 und 12. Der systolische Ruheblutdruck, der bei beiden VP hypotone Werte schon in der Vorperiode zeigte, wurde durch die Nialamidbehandlung bei VP10 noch etwas gesenkt, bei VP12 dagegen nicht wesentlich verändert.

Bei VP10 (Abb. 11) war am dritten Tag der zunächst mit 100 mg täglich durchgeführten Nialamidbehandlung durch Novadral schon eine leichte Blutdruckerhöhung und ein deutlicher Frequenzabfall zu erreichen. Das Maximum der Blutdrucksteigerung wurde erst am 25. Tag der Einnahme von 150 mg Nialamid erreicht. Bei sehr niedrigen Ausgangswerten ließ das Novadral an diesem Tag den systolischen Druck in 50 min von 90,3 auf 146, den diastolischen in 60 min von 47,6 auf 84 mm Hg ansteigen, die Pulsfrequenz in 30 min von 55,6 auf 41 Schläge/min absinken. Erst nach 3 1/2 Stunden wurden die Ausgangswerte wieder erreicht.

Systolischer und diastolischer Druck erreichten am gleichen Tag, die Pulsfrequenz jedoch an einem anderen das Maximum ihrer Veränderung.

An den Tagen mit weniger umfangreicher Kreislaufreaktion wurde das Maximum der Blutdruckveränderung nach 30 bis 60 min erreicht.

Nach der umfangreichen Reaktion am 25. Tag wurde der Novadral-potenzierende Effekt des Nialamids vor allem am systolischen Druck deutlich, jedoch auch am diastolischen, und an der Pulsfrequenz geringer, nach 40 Tagen war er nur noch angedeutet. Sechs Tage nach Absetzen des Nialamids war er noch angedeutet, nach 18 Tagen nicht mehr nachweisbar.

Der für die gesamte Versuchsreihe berechnete Mittelwert der an den einzelnen Versuchstagen gefundenen maximalen Veränderungen gegenüber dem jeweiligen Ruheausgangswert betrug für den systolischen Druck + 19, den diastolischen

+ 20,4 mm Hg und für die Pulsfrequenz - 12,5 Schläge/min. Bei VP12 (Abb. 12) war schon am 4. Tag der Nialamidbehandlung durch Novadral eine leichte Blutdruckerhöhung und Pulsfrequenzsenkung zu erzielen. Die umfangreichste Blutdrucksteigerung und Frequenzsenkung zeigte sich am 21. Tag der Nialamidbehandlung. An diesem Tag bewirkte das Novadral einen Anstieg des systolischen Drucks in 70 min von 108 auf 152, des diastolischen in 80 min von 70 auf 88 mm Hg und einen Abfall der Pulsfrequenz in 80 min von 64 auf 48 Schläge/min. Erst nach 3 1/2 Stunden waren die Ausgangswerte wieder erreicht. Tab. 4 zeigt, daß der diastolische Druck und die Pulsfrequenz an einem anderen Tag als der systolische Druck das Maximum ihrer Veränderung aufwiesen. Am Tag der maximalen Veränderung lag der Ausgangswert für den diastolischen Druck relativ tief, der für die Pulsfrequenz relativ hoch, so daß die Ausgangslage für dieses Verhalten bedeutsam gewesen sein mag.

An den Tagen mit weniger umfangreicher Kreislaufreaktion wurde das Maximum manchmal früher, bisweilen auch später als am 21. Tag erreicht. Vom 21. bis zum 35. Tag ließ die Wirkung des Nialamids etwas nach. Drei Tage nach Absetzen des Nialamids zeigte das Novadral noch eine ange-deutete, 17 Tage später hingegen keine sichere Kreislaufreaktion mehr. Der für die gesamte Versuchsreihe berechnete Mittelwert der an den einzelnen Versuchstagen gefundenen maximalen Veränderungen gegenüber dem jeweiligen Ruheausgangswert betrug für den systolischen Druck + 21,5, den diastolischen + 16,4 mm Hg und für die Pulsfrequenz - 12 Schläge/min.

2. VP mit weniger deutlicher Wirkung

Dieser Gruppe wurden drei VP (7, 8 und 11) beigeordnet. Die Ruheblutdruckwerte für den systolischen Druck waren während der Zeit der Nialamidbehandlung nur bei VP11 deutlich erhöht, bei VP7 und 8 lagen sie nur angedeutet

über dem Ausgangsniveau. Der diastolische Druck hingegen zeigte bei allen VP unter der Nialamidwirkung in Ruhe höhere Werte als in der Vorperiode. Die Pulsfrequenz war bei VP7 und 8 niedriger, bei VP11 nicht wesentlich beeinflusst. Bei VP8 (Abb. 13) war am 4. Tag der Nialamideinnahme durch Novadral schon eine leichte Blutdrucksteigerung und ein geringer Frequenzabfall zu erzielen. Auch nach 11 Tagen war diese Reaktion immer noch wenig umfangreich. Am 18. Tag kam es zu einem schon ausgeprägteren systolischen Blutdruckanstieg von 107 auf 120 mm Hg. Am 27. Tag der Nialamidbehandlung war die Reaktion noch deutlicher: der systolische Druck stieg nach der Novadraleinnahme in 70 min von 94,4 auf maximal 114, der diastolische in 40 min von 60,6 auf 77 mm Hg, und die Pulsfrequenz fiel von 66 auf 60 Schläge/min. Nach 120 min waren die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht. Der diastolische Druck und die Pulsfrequenz wurden später noch stärker verändert: am 39. Tag, an dem der systolische Druck nur relativ gering von 109 auf 122 mm Hg anstieg, wurde der diastolische Druck von 64 auf 86 erhöht, die Pulsfrequenz fiel von 65 auf 50 Schläge/min. Auch am 42. Tag war die Reaktion am diastolischen Druck (Anstieg von 67 auf 89 mm Hg) und an der Pulsfrequenz (Abfall von 67 auf 55 Schläge/min) noch sehr ausgeprägt, wogegen die Reaktion am systolischen Druck nur angedeutet war (Anstieg von 110 auf 122 mm Hg). Ein prinzipiell ganz ähnliches Verhalten fand sich auch am 47. Tag. Nach Absetzen des Nialamids war am 2. Tag noch eine leichte Reaktion am diastolischen Druck und an der Pulsfrequenz, nicht jedoch am systolischen Druck festzustellen. Erst am 10. Tag fehlte jede Wirkung. Bei VP7 (Abb. 14) war drei Tage nach Einnahme von Nialamid Novadral noch ohne sichere Kreislaufwirkung. Jedoch nach sechs Tagen kam es schon zu einer deutlichen Erhöhung beider Blutdruckwerte mit jedoch nur angedeuteter und flüchtiger Senkung der Frequenz. Das Maximum der

Wirkung wurde am 26. Tag der Nialamideinnahme beobachtet. Novadral ließ den systolischen Druck in 120 min von 102,6 auf 118, den diastolischen zum gleichen Zeitpunkt von 66,6 auf 83 mm Hg ansteigen; die Frequenz fiel hier jedoch nicht - wie gewohnt - ab, sondern stieg von 56 auf maximal 73 Schläge/min. Auch nach 3 1/2stündiger Untersuchungsdauer waren die Ausgangswerte nicht wieder erreicht. Diese Untersuchung ist verdächtig darauf, daß im wesentlichen exogene Störungen zu Anstieg von Blutdruck und Frequenz führten. 45 Tage nach Beginn der Nialamidgabe war noch eine deutliche, wenn auch weit geringere Kreislaufreaktion nachweisbar, die jedoch 6 Tage nach Absetzen des Nialamids fehlte.

VP11 (Abb. 15) zeigte zwei Tage nach Beginn der Nialamidbehandlung am Blutdruck keinen sicheren Einfluß des Novadrals, jedoch eine leichte Frequenzsenkung. Erst am 13. Tag stiegen beide Blutdruckwerte an. Am 40. Tag schließlich kam es zu einer umfangreichen Kreislaufreaktion mit Anstieg des systolischen Drucks in 50 min von 99 auf 119, gleichzeitig des diastolischen von 54,7 auf 80 mm Hg und einem Frequenzabfall von 74,3 auf 53 Schläge/min. Diese Kreislaufreaktion hielt etwa zwei Stunden an. Auch am 42. Tag war noch eine erhebliche Reaktion nachweisbar. Das so ungewöhnlich späte Auftreten der maximalen Kreislaufwirkung kann erklärt werden dadurch, daß diese VP undiszipliniert war und von sich aus (zunächst ohne unser Wissen) die Nialamideinnahme drei Tage lang unterbrach und an zwei folgenden Tagen anstatt 150 nur 100 mg Nialamid einnahm.

3. VP mit nur angedeuteter Wirkung

Diese Gruppe bestand aus zwei VP (9 u. 13). Bei beiden VP kam es unter der Nialamideinnahme zu keiner wesentlichen Veränderung der Ruheblutdruck- und der Ruhefrequenzwerte. VP9 (Abb. 16) zeigte schon am 6. Tag der Nialamidgabe einen leichten Anstieg des systolischen

(von 105,0 auf 113,0) und des diastolischen Drucks (von 56,2 auf 65,0 mm Hg), sowie einen Abfall der Frequenz von 71 auf 62 Schläge/min als Ausdruck der potenzierten Novadralwirkung. Am 25. Tag stieg der systolische Druck in 40 min von 107 auf 113, der diastolische in 90 min von 57,5 auf 66 mm Hg, und die Frequenz fiel in 60 min von 78,2 auf 65 Schläge/min. Auch am 33. Tag war noch eine gleichsinnige Reaktion angedeutet, am 47. Tag und 6 Tage nach Absetzen des Nialamids hingegen nicht mehr. VP13 (Abb. 17) zeigte 4 Tage nach Nialamideinnahme als Folge des Novadrals bei nur angedeutetem Anstieg des systolischen Drucks eine schon deutliche Erhöhung des diastolischen Drucks und eine sichere Frequenzsenkung. Das Maximum des systolischen Druckanstiegs wurde am 35. Tag erreicht: der systolische Druck stieg in 90 min von 120 auf 138, der diastolische in 50 min von 53 auf 71 mm Hg, und die Frequenz fiel in 50 min von 61,7 auf 54 Schläge/min. Das Maximum des diastolischen Druckanstiegs war bereits am 23. Tag erreicht worden: in 40 min stieg der diastolische Druck von 50 auf 71 mm Hg. Am gleichen Tag fiel die Frequenz von 62 auf 47 Schläge/min. Auch nach 35 Tagen waren Anstiege des systolischen und diastolischen Drucks und ein Abfall der Pulsfrequenz festzustellen, wogegen am 42. Tag der systolische Druck praktisch unverändert blieb, jedoch immer noch der diastolische Druck sich deutlich erhöhte und die Frequenz abfiel. Auch 6 Tage nach Absetzen des Nialamids waren bei unverändertem systolischem Druck der diastolische Druck und die Frequenz noch deutlich beeinflusst.

4. Nebenwirkungen

Nur zwei VP klagten zu Beginn der Nialamidbehandlung nach der Novadraleinnahme über Herzklopfen und Kopfschmerzen. Im übrigen wurden keine wesentlichen Beschwerden angegeben.

5. EKG-Auswirkungen

Das bei fünf VP dieser Untersuchungsreihe in Ruhe und nach 10 min Stehen geschriebene EKG, das vor Beginn der Nialamidbehandlung, am Tage der stärksten Novadralpotenzierenden Wirkung, am folgenden Tage und nach Abklingen der Nialamidwirkung aufgenommen wurde, zeigte in keinem Fall sicher pathologische Veränderungen. Insbesondere fehlten Hinweise auf eine orthostatische Dysregulation.

6. Zusammenfassend ist in dieser Untersuchungsreihe Folgendes festzustellen: Unter der Nialamidbehandlung wurden die Ruhewerte des systolischen Drucks mit Ausnahme einer VP, bei der es zu einem deutlicheren Anstieg von etwa 10 mm Hg kam, nicht wesentlich verändert. Der diastolische Druck wurde häufig leicht erhöht und die Pulsfrequenz in Ruhe gering gesenkt.

Die blutdrucksteigernde und frequenzsenkende Wirkung des Novadrals wurde durch Nialamid potenziert. Die in der Vorperiode blutdruck und pulsfrequenz praktisch unbeeinflussende Dosis von 20 Tropfen Novadral führte unter Nialamidbehandlung zu einem deutlichen Blutdruckanstieg und erheblicher Frequenzsenkung. Bei den meisten VP war bereits nach drei bis vier, manchmal auch erst nach sechs Tagen durch Novadral schon eine sichere Erhöhung des diastolischen Drucks und Senkung der Frequenz zu erzielen, wogegen zu diesem Zeitpunkt häufig die systolische Druckerhöhung nur angedeutet war. Das Maximum der Kreislaufreaktion wurde zwischen dem 21. und 35. Tag der Nialamidbehandlung erreicht. Nicht selten zeigten diastolische Druckerhöhung und Frequenzsenkung an einem anderen Tag ihre maximale Veränderung. Am Tag der maximalen Wirkung betrug die umfangreichste relative Veränderung des systolischen Drucks +55,7, des diastolischen Drucks +36,4 (VP10) und der Pulsfrequenz -21,3 (VP11). Die am wenigsten ausgeprägte relative Veränderung betrug

am Tag der maximalen Kreislaufreaktion für den systolischen Druck + 6 (VP9), für den diastolischen Druck + 8,5 (VP9) und für die Pulsfrequenz - 6 (VP8).

Das Maximum der Blutdruckveränderung wurde in 40 bis 120 min, in der Mehrzahl in etwa einer Stunde erreicht. Bis zum Abklingen der Wirkung vergingen bei den VP mit deutlicher Kreislaufreaktion stets mehr als zwei, manchmal vier Stunden. Geringgradige Veränderungen waren im allgemeinen flüchtiger als hochgradige.

Nach Absetzen des Nialamids war oft schon am 2. Tag durch Novadral keine wesentliche Erhöhung des systolischen Blutdrucks mehr zu erreichen, wogegen ein Einfluß auf den diastolischen Druck und auf die Frequenz nicht selten bis zu einer Woche noch nachweisbar war.

V. Nebenwirkungen

In der folgenden Übersicht sind die unter den verschiedenen MAOH aufgetretenen Nebenwirkungen aufgeführt:

Art der Nebenwirkungen	Iproniazid	Isocarb-oxazid	Nialamid
Schlafstörung	1	3	3
Nachtschweiß	1	3	2
Kopfschmerzen	1		2
Mundtrockenheit	1	3	
Obstipation	1	4	
Unbestimmte Magen-Darm-Beschwerden			1
Tremor und grobe Zuckungen		1	
Schwindel	1		
Abneigung gegen Zigaretten			1
Enthemmung			1

Bei einer VP, die schon normalerweise zu manisch-depressiven Verstimmungen neigte, konnte man während der Versuche eine geringgradige Verstärkung, besonders der manischen Phase, beobachten. So machte sie in dieser Phase unüberlegte Geldausgaben.

Mehrere Probanden waren zwar nicht in grob auffälliger Weise enthemmt, doch fiel bei ihnen manchmal eine ungewöhnliche Gesprächigkeit auf, die manchmal zu Störungen im Kolleg führte.

D Besprechung der Ergebnisse

Die bei Patienten unter länger dauernder Behandlung mit MAOH häufiger festgestellte Blutdrucksenkung konnte bei den von uns untersuchten VP nicht beobachtet werden. Ebenfalls fehlten bei unseren VP Angaben über orthostatische Beschwerden. Das bei 5 VP unter Nialamidbehandlung geschriebene Steh-EKG zeigte keinen pathologischen Befund.

Nach den Untersuchungen von CESARMAN (59) wäre zu erwarten gewesen, daß gerade bei jungen Menschen, wie unseren VP, unter MAOH-Behandlung eine besondere Neigung zu hypotensiven Fehlregulationen aufgetreten wäre.

Der Unterschied gegenüber den Literaturangaben, die sich allerdings in der Mehrzahl der Fälle auf mit Iproniazid Behandelte bezieht (s. Einleitung), erklärt sich wahrscheinlich dadurch, daß Patienten in psychiatrischen Kliniken oftmals älter und längere Zeit bettlägerig, somit für orthostatische Dysregulationen anfälliger sind (VOELKEL 60) als unsere jungen, körperlich gesunden VP, und daß die bei psychiatrischen Patienten benutzten MAOH-Dosen oftmals höher lagen als bei uns. Auch haben unsere VP, mit Ausnahme der ersten, die hinsichtlich orthostatischer Dysregulationen weniger wirksamen MAOH Isocarb-oxazid und Nialamid erhalten. Manche unserer VP zeigten

unter der MAOH-Therapie (vor allem unter Nialamid), entsprechend Befunden von HEIM et al. (1961), in Ruhe sogar leicht erhöhte Blutdruckwerte (wobei der diastolische Druck oftmals etwas deutlicher als der systolische angehoben war) und angedeutet gesenkte Pulsfrequenzzahlen.

Die Nebenwirkungen der mehrwöchigen MAOH-Therapie waren gering. Nur recht selten fanden sich die von zahlreichen Autoren (so THALER 59, GROSS 62) beschriebenen Beschwerden wie Obstipation, Mundtrockenheit, Reizbarkeit, innere Unruhe mit Neigung zur Schlaflosigkeit und Nachtschweiß. Nur eine VP wies einen Tremor auf.

Die Hemmung der Darmmotilität könnte auf eine durch die MAOH verursachte Speicherung und Inaktivierung des 5-Hydroxytryptamins (Serotonins) im Darm oder auf Ganglienblockade zurückgehen (PLETSCHER et al. 60). Die erhöhte Spontanmotilität, die motorische Erregbarkeit und die Schlafstörung könnten Ausdruck der Vermehrung der Monoamine im Gehirn sein (PLETSCHER et al. 60).

Entsprechend den Beobachtungen VOELKELS (60) zeigten psychisch ausgeglichene VP auch nach längerer MAOH-Therapie keinen psychostimulierenden Effekt. Dieser war nur bei schon zuvor Psycholabilen deutlich erkennbar.

Die von uns benutzte Novadraldosis (20 Tropfen = 6 mg oral) erwies sich vor der MAOH-Behandlung bei den meisten VP hinsichtlich des Ruheblutdrucks und oft auch der Pulsfrequenz als unwirksam. Nur in einigen Fällen wurden systolischer und/oder diastolischer Blutdruck (der diastolische bisweilen etwas deutlicher) leicht erhöht und die Pulsfrequenz angedeutet gesenkt. In diesen Fällen war also eine dem Noradrenalin ähnliche Wirkung festzustellen (ENGELHARDT u. SCHÜMANN 53, KACZMAREK u. PUPPE 53, CREDNER u. NEUGEBAUER 53).

Unter der Behandlung mit MAOH ließ Novadral den Blutdruck oftmals hochgradig ansteigen, die Pulsfrequenz erheblich absinken. Die Latenzzeit bis zum Beginn einer verstärkten Kreislaufwirksamkeit des Novadrals war unterschiedlich lang: in manchen Fällen war schon am dritten bis vierten Tag der MAOH-Behandlung, in anderen erst nach etwa 14 Tagen eine Potenzierung der pressorischen Wirkung des Novadrals festzustellen. Die verschiedenen MAOH Iproniazid, Isocarboxazid und Nialamid ließen hinsichtlich der Latenzzeit keine über die individuellen Schwankungen der einzelnen VP hinausgehenden Unterschiede erkennen.

VP1, bei der wir unter Iproniazidbehandlung die Novadraldosis variierten, ließ erkennen, daß die Latenzzeit für eine höhere Novadraldosis erheblich kürzer war als für die bei den weiteren Versuchen übliche kleinere Dosis: schon nach 3 Tagen ließen 40 Tropfen Novadral den systolischen Druck etwas ansteigen, wogegen 20 Tropfen noch am 8. Tag der Iproniazidbehandlung völlig wirkungslos waren; erst nach 14 Tagen wurde durch 20 Tropfen eine eindeutige Kreislaufreaktion ausgelöst.

Die zunächst nur geringe Kreislaufreaktion wurde von Untersuchung zu Untersuchung ausgeprägter. Bei den Einzeluntersuchungen gingen der Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Abfall der Pulsfrequenz steiler vor sich als die anschließende Rückkehr auf das Ausgangsniveau. Der Gipfelpunkt der Blutdruckerhöhung und der Tiefstpunkt der Frequenzerniedrigung lag bei wenig umfangreichen Reaktionen zumeist früher als bei starken Reaktionen, bei denen nicht selten das Maximum der Veränderung erst etwa 1 bis 2 Stunden nach der oralen Novadralzuführung auftrat. Umfangreiche Reaktionen benötigten oft über drei Stunden bis zur Rückkehr auf die Ausgangswerte.

Das Maximum der durch Novadralgabe ausgelösten Kreislaufreaktion wurde meistens nach etwa 3 bis 4 Wochen MAOH-Behandlung erzielt, so daß eine Kumulation der MAOH-Wirkung angenommen werden kann. In einigen Fällen trat die stärkste Beeinflussung des diastolischen Drucks schon etwas früher (so bei VP1 schon nach 14 Tagen) ein. Die an dem Tag der maximalen Reaktion festgestellten Kreislaufreaktionen sind in Tabelle 4 und Abb. 18 festgehalten. Die durch 20 Tropfen Novadral ausgelöste systolische Blutdruckerhöhung betrug an diesem Tag bei der VP mit der umfangreichsten Reaktion 55,7 mm Hg, bei der VP mit der geringsten Reaktion 6,0 mm Hg. Die entsprechenden Werte für den diastolischen Druck waren 36,4 und 8,5 mm Hg. Die Werte für den maximalen Abfall der Pulsfrequenz betrugen zwischen 21,3 und 6,0 Schläge/min.

Diese maximale Beeinflussung hielt nur wenige Tage an. Danach verringerte sich der Einfluß der MAOH trotz gleichbleibender Dosis. Bei manchen VP war nach 30 - 40 Tagen kein sicherer Einfluß mehr festzustellen. Bei der Mehrzahl jedoch war auch dann noch eine eindeutige, wenn auch im Vergleich zum Maximum der Kreislaufreaktion verringerte Kreislaufumstellung zu erkennen. Bei der letzteren VP-Gruppe war nach Absetzen der MAOH noch für einige Tage eine verstärkte Kreislaufreaktion durch das Novadral auszulösen, wobei die Wirkung auf den diastolischen Druck und die Pulsfrequenz oft länger erkennbar blieb als die auf den systolischen Druck. Die Nachwirkung war beim Iproniazid am längsten, beim Nialamid am kürzesten; Isocarboxazid hielt sich zwischen diesen beiden Substanzen. Nach dieser Übergangszeit war die Novadralwirkung ebenso wenig sicher nachweisbar wie vor der MAOH-Gabe.

Die orale MAOH-Behandlung bewirkt also nach einer gewissen Anlaufzeit, daß die zuvor praktisch wirkungslose

Dosis von 20 Tropfen Novadral per os zu einem erheblichen Anstieg der Blutdruckwerte und einem Abfall der Pulsfrequenz führt und damit einen ausgeprägten Noradrenalin-ähnlichen Effekt erkennen läßt.

Die Reaktionsunterschiede zwischen den einzelnen VP könnten durch unterschiedliches Ansprechen auf die MAOH erklärt werden. Doch muß auch damit gerechnet werden, daß Unterschiede hervorgerufen werden durch verschieden umfangreiche Resorption des Novadrals im Magen oder Darm. Zu denken wäre auch an eine unterschiedliche Reaktionsbereitschaft des peripheren Kreislaufs als des Haupteffektororgans des Novadrals.

Auch die bei manchen VP festgestellten starken Reaktionsunterschiede von einem Tag zum andern könnten durch die beiden letztgenannten Faktoren erklärt werden.

In manchen Fällen war ein Kreislaufverhalten zu beobachten, das dem Wilderschen Ausgangsgesetz folgte, so daß bei niedrigerem Ausgangsblutdruck und höherer Ausgangspulsfrequenz die Kreislaufreaktion besonders umfangreich ausfiel.

Die Tatsache, daß das Novadral in seiner Wirkung durch MAOH oftmals so ungemein gesteigert wird, ist erklärbar durch Untersuchungen von CREDNER et al. (62) an Meerschweinchen. Danach war die Monoaminooxydase die bedeutendste Abbaumöglichkeit für das Novadral, wogegen für andere Brenzkatechine auch Inaktivierungsmöglichkeiten über andere Enzymsysteme angenommen werden müssen, ja für Adrenalin und Noradrenalin der Monoaminooxydase von einer nicht kleinen Anzahl von Forschern überhaupt keine Bedeutung beigemessen wird (s. Einleitung dieser Arbeit). So kann es nicht verwundern, daß die Wirkung exogen zugeführten Adrenalins durch MAOH nicht gesteigert wird, wie SCHONER (62) kürzlich mitteilte.

Die Tatsache, daß es erst nach etwa 3 bis 4 Wochen zur stärksten Potenzierung der Novadralwirkung kommt, ist am ehesten durch eine Kumulation der MAO-Hemmung zu erklären.

Das Nachlassen der Wirkung schon bald nach diesem Gipfel könnte man mit MINZ u. WALASZEK (59) durch eine Sättigung der Rezeptoren durch angehäuften endogene Katecholamine erklären, wodurch eine exogene Zufuhr von Adrenalin oder adrenalin-ähnlichen Substanzen, wie hier Novadral, keine zusätzliche Wirkung mehr zu entfalten vermag.

Der während der Untersuchungen aufgetretene Pulsfrequenzabfall ist als Antwort der Blutdruckzügler, vor allem des Karotissinus, auf den durch das Novadral ausgelösten Blutdruckanstieg anzusehen (SCHLAKE 62). Da der Frequenzabfall jedoch oftmals schon bei erst beginnendem Blutdruckanstieg deutlich war, muß angenommen werden, daß das Novadral gleich dem Noradrenalin (MARGUTH u. SCHAEFER 50, HEINECKER et al. 61) die Rezeptoren des Karotissinus direkt stimuliert.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen sind aus zwei Gründen für die Therapie bedeutsam:

1. MAOH sind oftmals in der Lage, den Kreislauffekt des noradrenalinähnlichen Medikaments Novadral nach einer gewissen Anlaufzeit hochgradig zu potenzieren, so daß vor der kritiklosen Anwendung einer Kombination eines MAOH mit Novadral selbst bei einer recht niedrigen Dosis, die vor der MAOH-Therapie den Ruheblutdruck nicht beeinflusste, gewarnt werden muß. Sollten bei Patienten mit hochgradigen orthostatischen Störungen doch blutdrucksteigernde Mittel erwünscht sein, so könnte ein Versuch mit wenigen

Tropfen Novadral vertretbar sein, soweit regelmäßige Blutdruckkontrollen gesichert sind.

Im Kreislaufkollaps, bei dem es durch intravenöse Infusion von Noradrenalin allein nicht gelingt, den Blutdruck in gewünschter Weise zu heben, könnte die gleichzeitige Infusion von Novadral und einem in sterilen Ampullen zur Verfügung stehenden MAOH (z.B. Niamid) möglicherweise doch noch einen Erfolg bringen.

2. Unsere Untersuchungen lassen eindeutig erkennen, daß das Novadral im Gegensatz zum verwandten Noradrenalin auch bei oraler Anwendung pressorisch wirksam ist. Somit kann angenommen werden, daß eine orale Novadralbehandlung bei orthostatisch labilen nicht über psychisch suggestive Einflüsse, sondern unmittelbar kreislaufwirksam ist, auch wenn der Ruheblutdruck keine wesentliche Veränderung aufweist. Das Novadral führt zu einer in Ruhe latenten und erst unter der Stehbelastung manifesten Tonisierung des Gefäßsystems.

E Z u s a m m e n f a s s u n g

Wir prüften an 13 VP, in welcher Weise die Kreislaufwirkung (gemessen am Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdrucks und der Pulsfrequenz) peroral gegebenen Novadrals durch die MAOH Iproniazid, Isocarboxazid und Nialamid beeinflusst wurde.

20 Tropfen Novadral-Liquidum, die wir zuerst ohne MAOH gaben, zeigten bei den meisten VP keine, in wenigen Fällen eine nur angedeutete Kreislaufwirkung. Dagegen trat bei MAOH-Dauertherapie nach einer Latenzzeit von etwa 4 bis 14 Tagen nach Novadralgabe eine deutliche Erhöhung

des systolischen und diastolischen Blutdrucks und ein Abfall der Pulsfrequenz auf.

Diese Kreislaufreaktion auf die Gabe von Novadral steigerte sich erheblich bis 3 - 4 Wochen nach Beginn der MAOH-Dauertherapie, wahrscheinlich durch Kumulation der MAO-Hemmung, hielt einige Tage an und nahm danach trotz gleichbleibender MAOH- und Novadraldosis wieder ab. In dieser Phase setzten wir die MAOH ab; danach war in den meisten Fällen die verstärkte Kreislaufwirkung des Novadrals noch einige Tage nachweisbar, nach 7 - 10 Tagen jedoch nicht mehr auszulösen. Dieses Kreislaufverhalten wird zu erklären versucht.

Als Nebenwirkungen der MAOH gaben manche VP Obstipation, Schlaflosigkeit, Nachtschweiß und Mundtrockenheit an.

Aus unseren Beobachtungen ist für die Therapie zu folgern, daß Novadral auch bei oraler Gabe ein wirksames, noradrenalin-ähnliches Medikament ist, und daß die Gabe von Novadral während einer Dauertherapie mit MAOH sehr vorsichtig mit niedriger Dosis bei häufiger Blutdruckkontrolle zu geschehen hat.

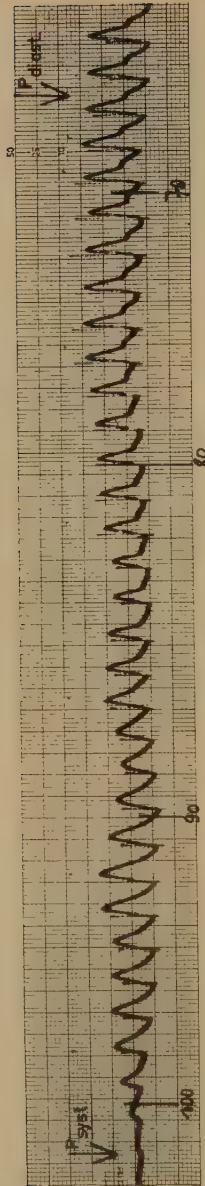
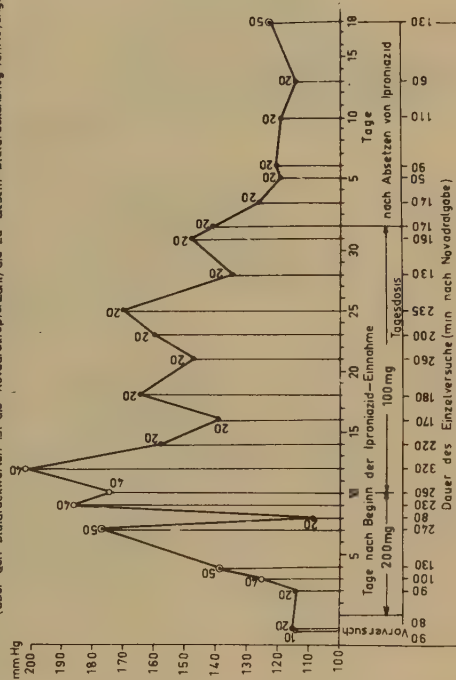


Abb. 1

Übersicht über die vor, unter und nach Isoniazid-Dauertherapie durch Novadralgabe erreichten
Höchstwerte des systolischen Blutdrucks
(über den Blutdruckwerten ist die Novadralprozentzahl, die zu diesem Blutdruckanstieg führte, angegeben)



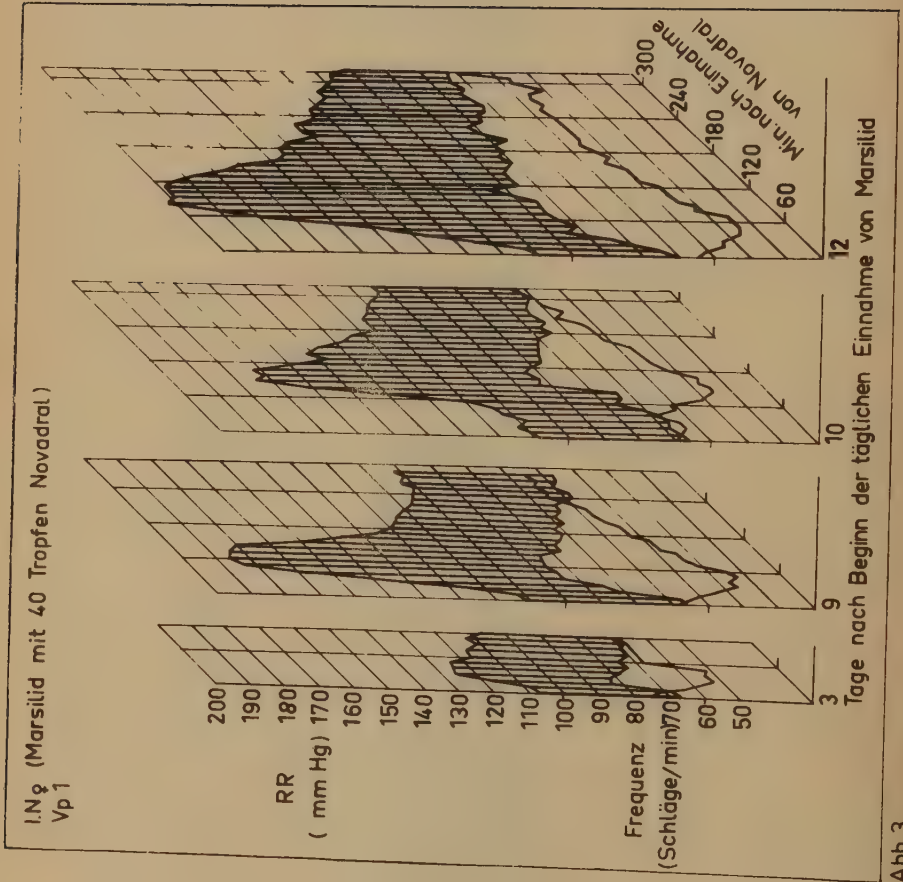
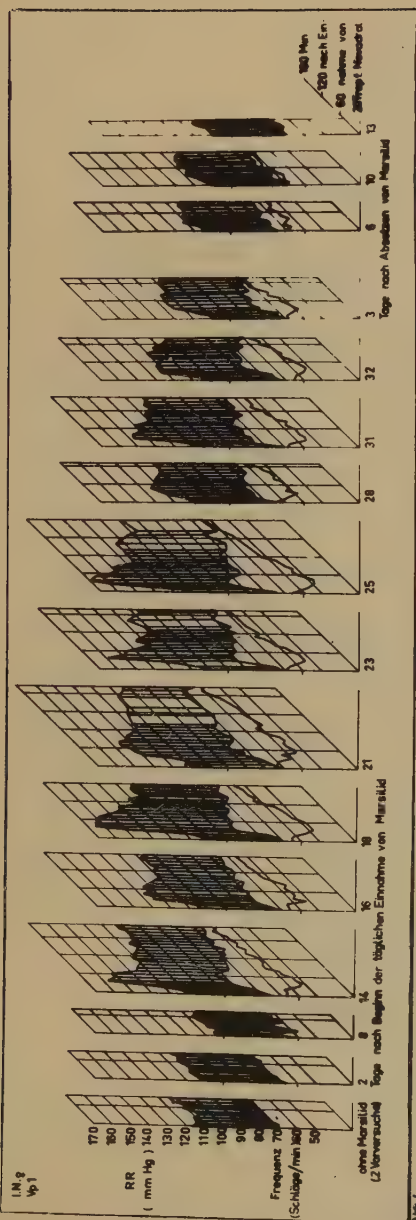


Abb. 3



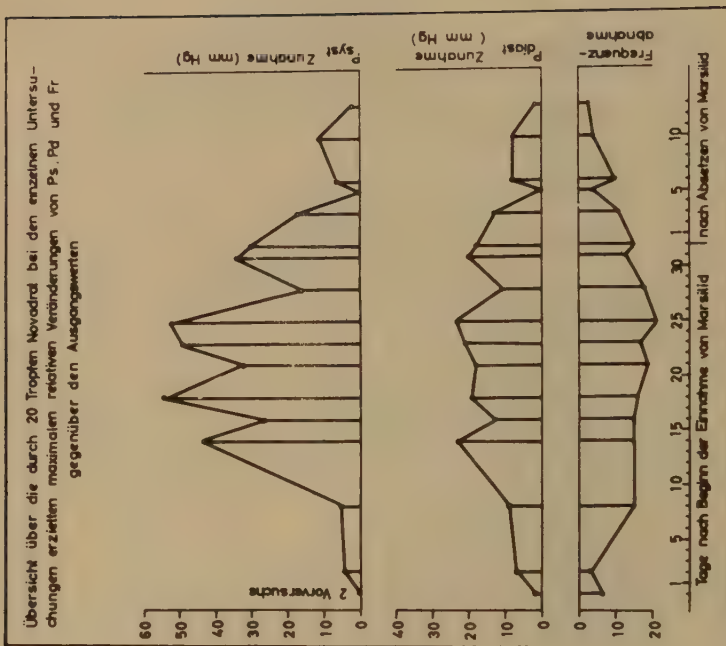


Abb. 5

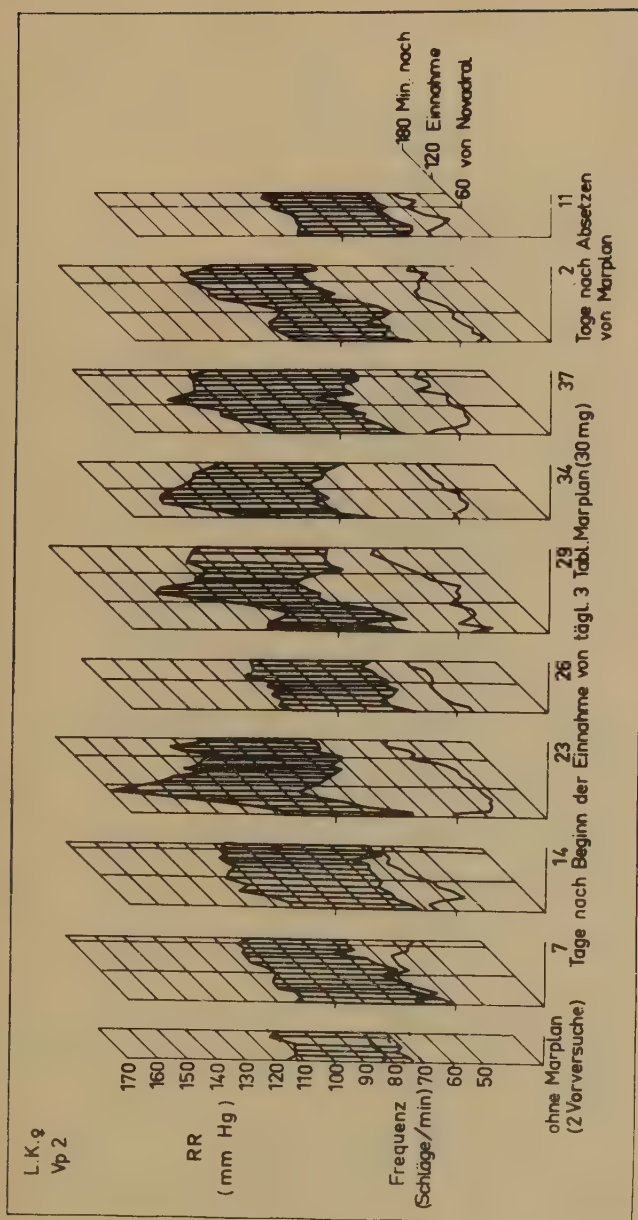


Abb 6

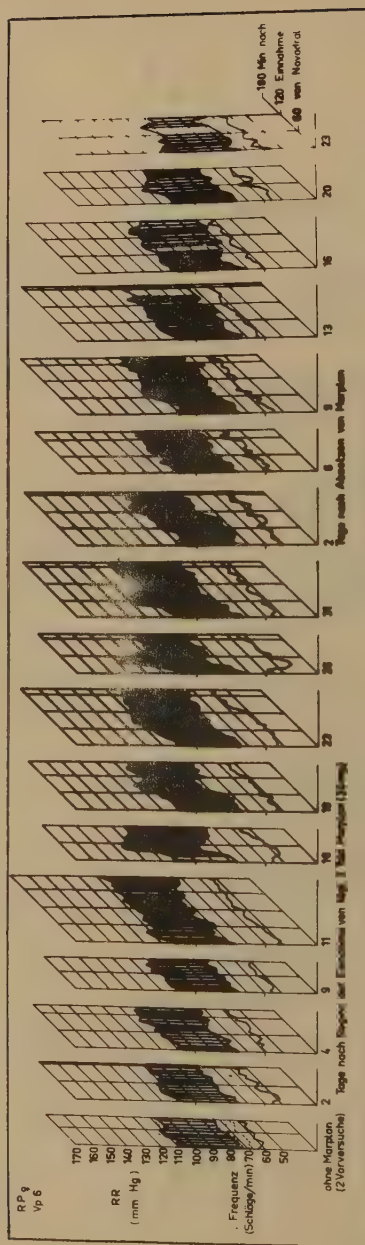


Abb. 7

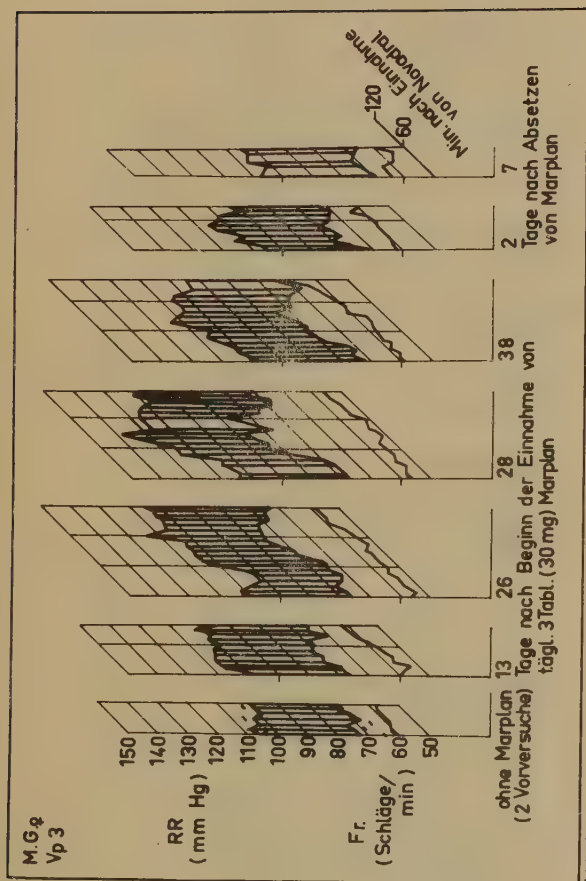


Abb. 8

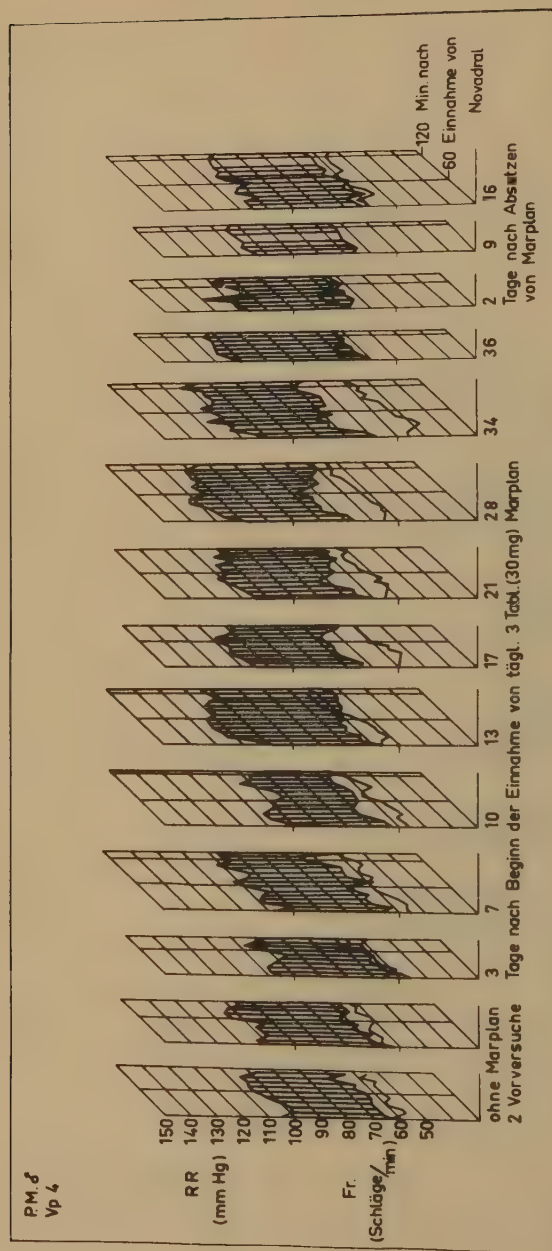


Abb. 9

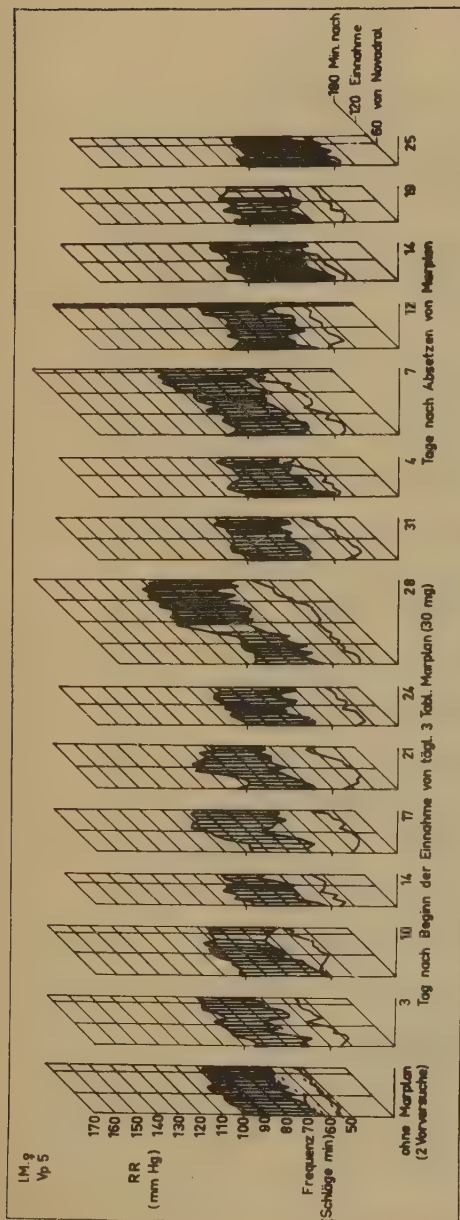


Abb 10

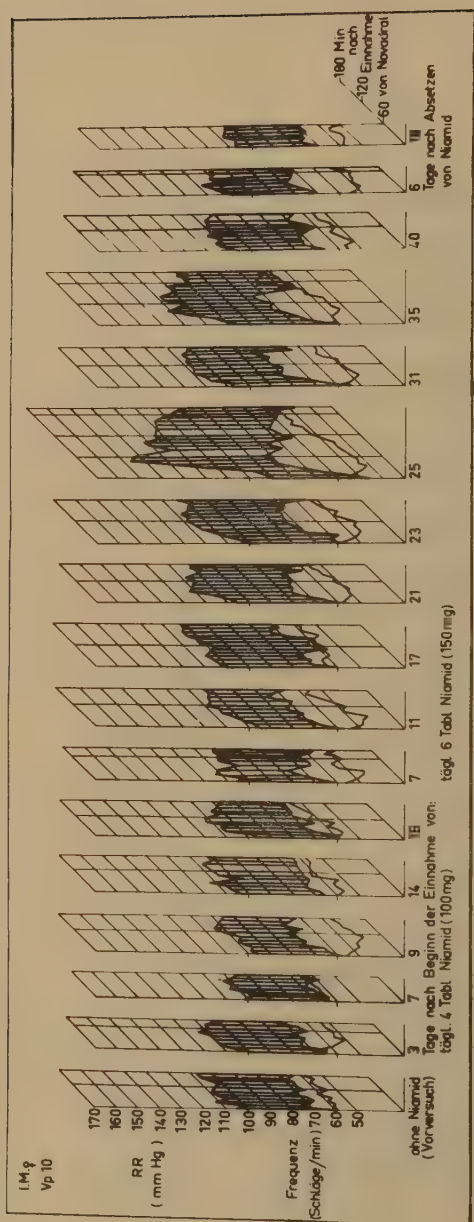


Abb 11

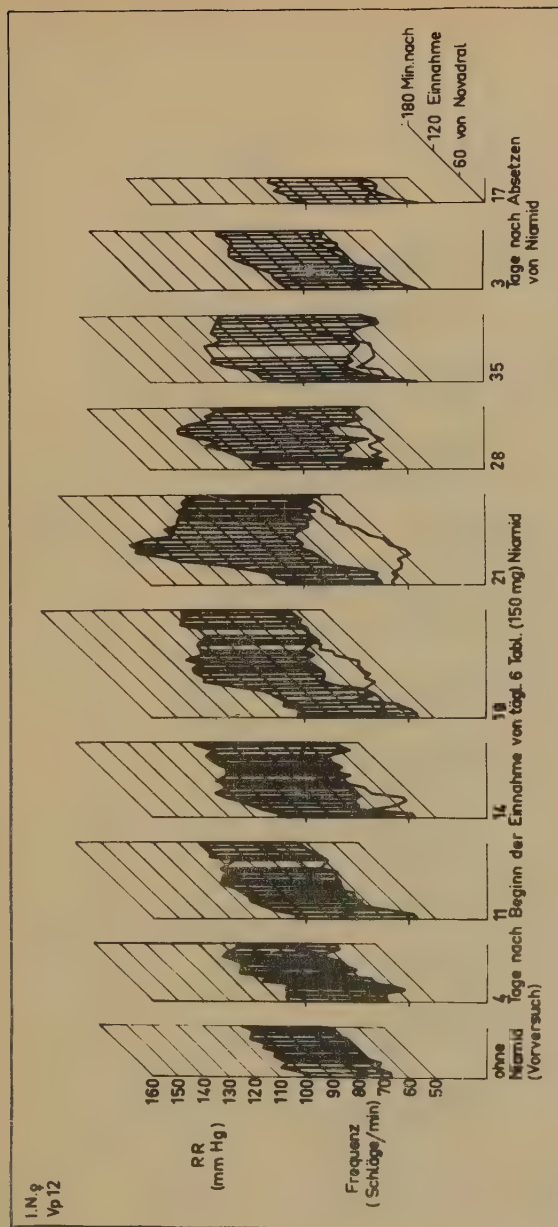


Abb. 12

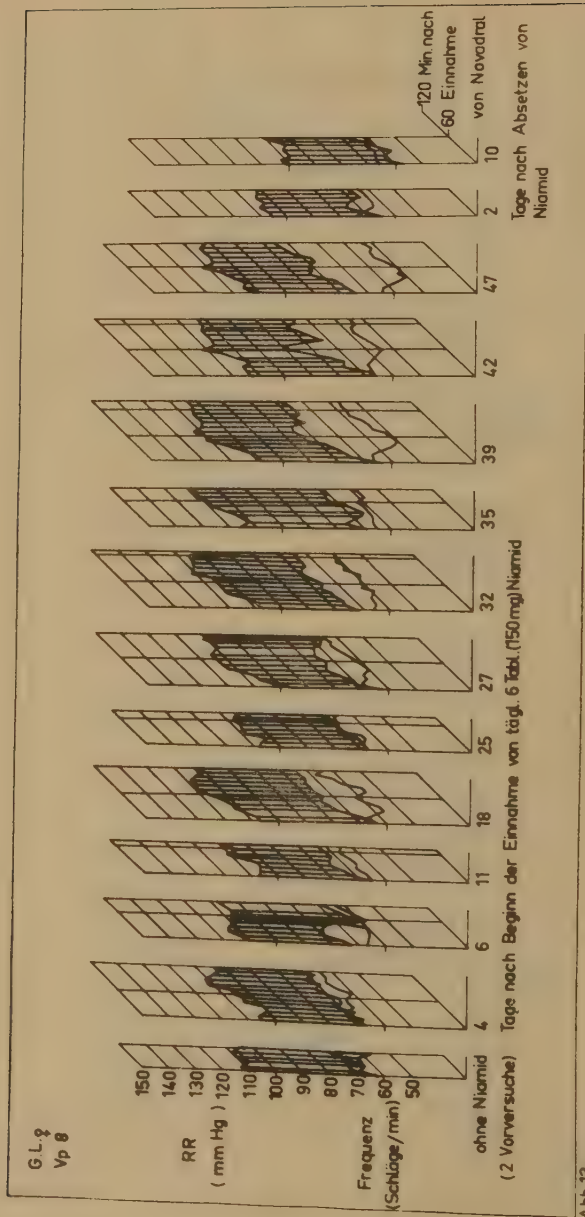


Abb. 13

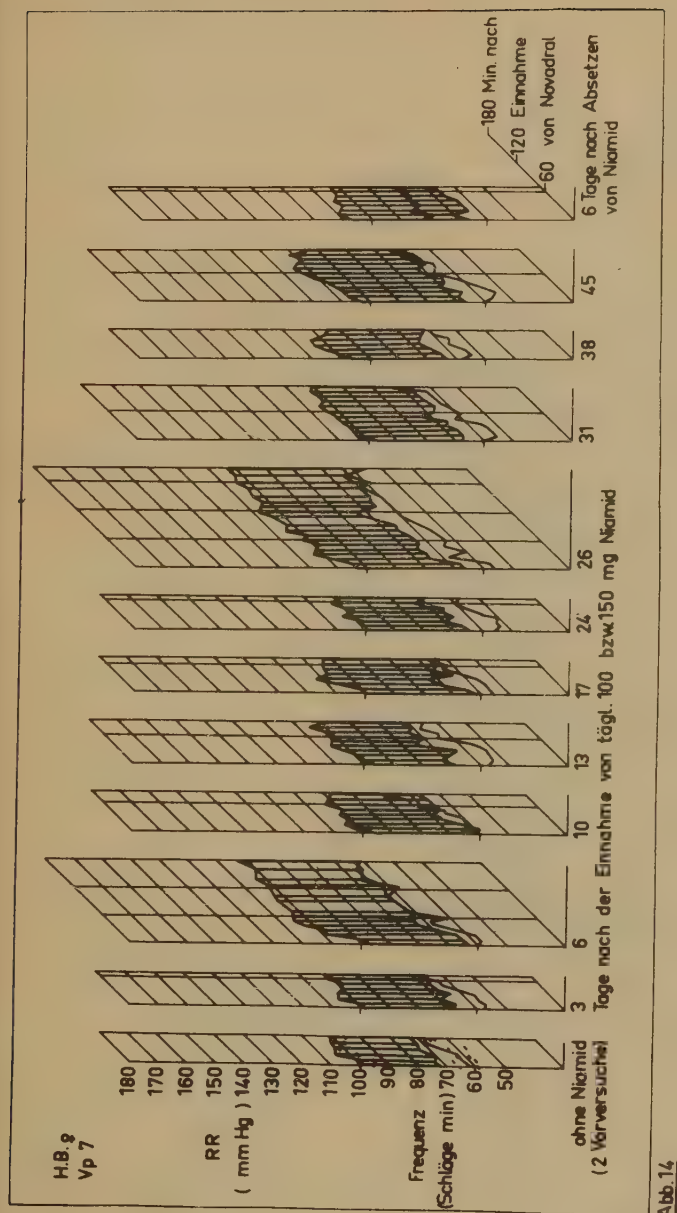


Abb. 14

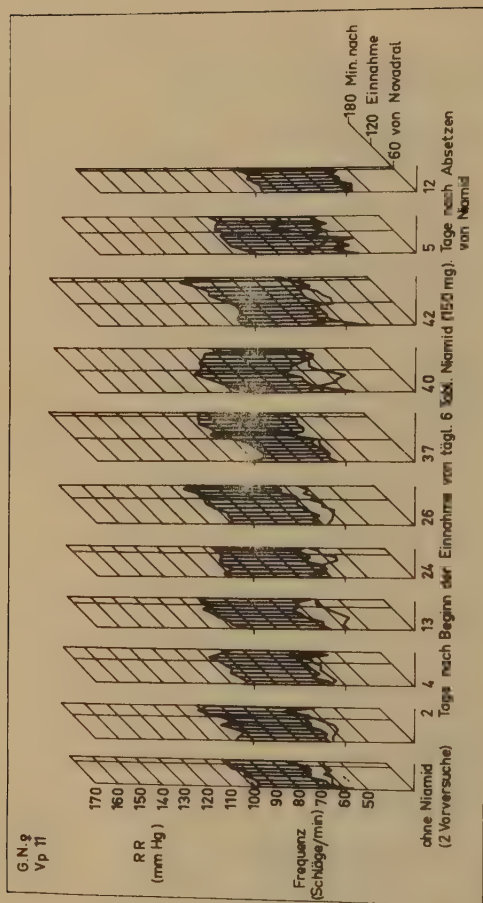


Abb. 15

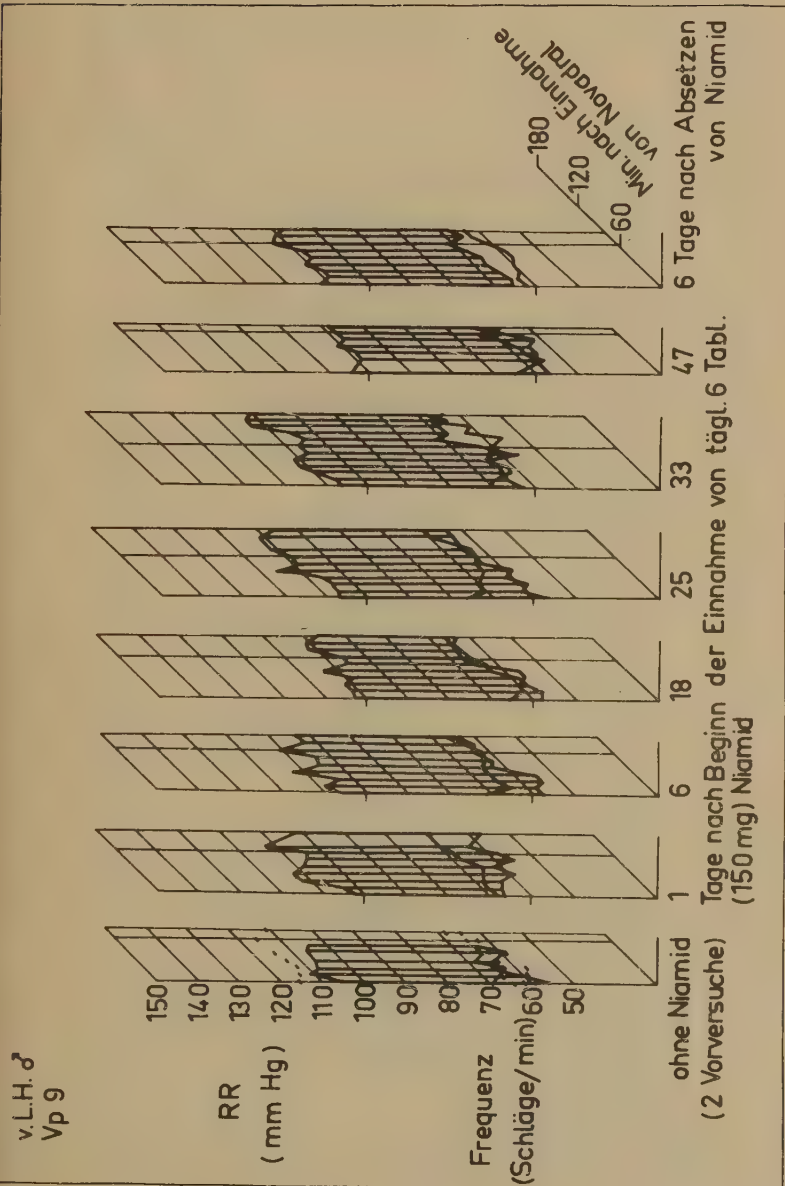
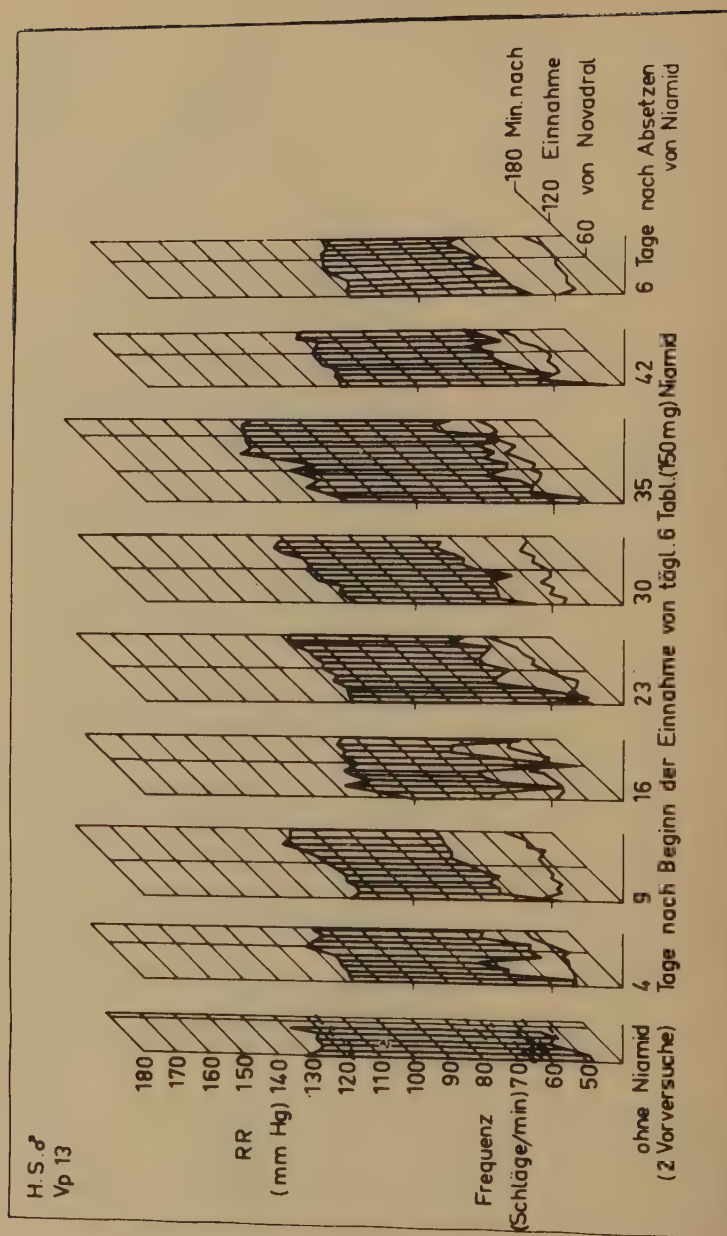
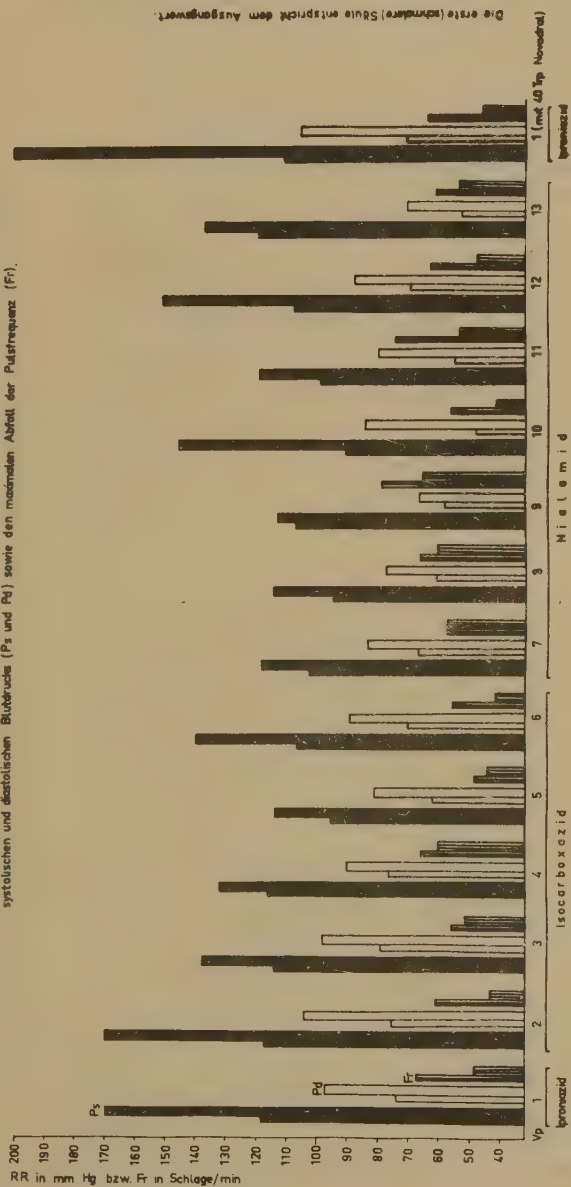


Abb. 16



Übersicht über den unter Dauertherapie mit einer MADH-Substanz durch Novadrilgabe (20 Tropf pro os) ausgelösten maximalen Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks (Ps und Pd) sowie den maximalen Abfall der Pulsfrequenz (Fr).



Wirkung von 20 Tropfen Navadral auf systolischen (Ps) und diastolischen (Pd) Blutdruck sowie auf d₂ Herzfrequenz (Fr)

Vers.-Person	Name	Vorversuch	P _s				P _d				Fr			
			a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
1	Na, I g	1	117,6 ± 3,21 ^a	114,0	107,0	110,0 ± 2,129	72,6 ± 1,53	73,0	68,0	70,7 ± 1,75	93,7 ± 9,13 ^a	80,0	75,0	77,8 ± 1,16
2	Kn, L g	1	112,3 ± 2,29	115,0	103,0	108,1 ± 3,03	70,6 ± 0,58	76,0	65,0	72,0 ± 1,08	81,0 ± 3,60	84,0	72,0	77,3 ± 1,86
3	Ge, M g	1	115,0 ± 2,12	115,0	109,0	111,2 ± 2,63	71,6 ± 1,51	78,0	72,0	73,0 ± 1,87	83,2 ± 1,64	81,0	80,0	80,1 ± 0,13
4	Mi, P d	1	115,0 ± 2,12	109,0	110,0	112,0 ± 1,78	76,7 ± 1,89	75,0	72,0	73,2 ± 1,16	89,2 ± 0,95	70,0	63,0	67,3 ± 1,72
5	Mo, I g	1	103,6 ± 0,58	107,0	99,0	102,8 ± 2,89	72,0 ± 1,13	76,0	68,0	70,1 ± 1,08	66,3 ± 4,48	70,0	66,0	68,6 ± 1,51
6	Pie, R g	1	105,6 ± 0,65	109,0	98,0	101,8 ± 3,93	71,0 ± 1,72	72,0	62,0	70,3 ± 1,86	59,3 ± 0,59	61,0	57,0	59,2 ± 1,32
7	Bu, H g	1	105,3 ± 1,14	110,0	98,0	103,4 ± 1,24	62,3 ± 0,38	72,0	62,0	66,7 ± 3,50	54,0 ± 2,00	60,0	54,0	57,0 ± 2,71
8	Lie, G g	1	110,0 ± 1,73	115,0	102,0	109,3 ± 3,60	81,0 ± 1,73	73,0	67,0	69,1 ± 1,31	66,3 ± 3,50	67,0	60,0	63,7 ± 2,24
9	Lu, H d	1	99,6 ± 7,92	105,0	95,0	100,0 ± 1,44	65,6 ± 8,14	72,0	66,0	68,2 ± 2,08	57,6 ± 4,04	56,0	51,0	53,4 ± 1,94
10	Mo, I g	1	107,0 ± 1,73	112,0	104,0	107,3 ± 2,78	68,6 ± 2,98	78,0	71,0	64,1 ± 1,47	53,3 ± 0,75	54,0	50,0	52,2 ± 1,13
11	Na, G g	1	103,0 ± 1,73	113,0	103,0	107,5 ± 3,06	66,6 ± 1,52	75,0	69,0	74,6 ± 2,65	62,0 ± 1,73	60,0	55,0	58,1 ± 1,72
12	Na, I g	1	101,3 ± 2,60	106,0	99,0	102,0 ± 2,23	71,0 ± 1,00	74,0	70,0	72,1 ± 1,73	66,0 ± 2,00	66,0	62,0	64,4 ± 1,26
13	St, H d	1	94,6 ± 3,50	102,0	93,0	97,4 ± 2,79	64,6 ± 3,05	70,0	62,0	72,2 ± 1,48	59,3 ± 3,05	70,0	62,0	65,2 ± 3,89
14	Lie, G g	1	109,6 ± 1,84	112,0	102,0	109,4 ± 1,15	61,3 ± 1,52	68,0	57,0	65,4 ± 3,43	61,6 ± 2,52	68,0	58,0	62,0 ± 4,63
15	Lu, H d	1	107,3 ± 1,51	110,0	102,0	106,4 ± 3,28	60,0 ± 5,00	70,0	63,0	67,4 ± 2,60	72,0 ± 2,64	73,0	66,0	70,2 ± 1,64
16	Mo, I g	1	103,6 ± 1,52	116,0	111,0	107,4 ± 2,30	57,0 ± 7,50	67,0	58,0	62,8 ± 3,71	69,6 ± 0,58	69,0	68,0	69,4 ± 2,19
17	Na, G g	1	105,3 ± 3,50	111,0	103,0	113,2 ± 1,72	60,3 ± 2,31	69,0	57,0	63,1 ± 4,68	63,6 ± 1,15	63,0	59,0	62,2 ± 2,15
18	Na, I g	1	95,0 ± 1,73	101,0	96,0	98,9 ± 2,19	54,6 ± 3,23	75,0	65,0	68,4 ± 3,38	62,6 ± 1,15	61,0	54,0	57,8 ± 2,48
19	Na, I g	1	98,7 ± 1,15	107,0	99,0	98,0 ± 1,41	68,3 ± 1,52	72,0	68,0	69,0 ± 1,34	61,0 ± 0,00	61,0	54,0	60,8 ± 2,19
20	St, H d	1	132,0 ± 1,00 ^b	128,0	121,0	124,2 ± 2,72	49,3 ± 4,04	56,0	48,0	69,5 ± 2,19	80,7 ± 1,15	80,0	73,0	78,2 ± 2,68
21	St, H d	1	118,6 ± 1,84	118,0	118,0	117,0 ± 1,15	66,3 ± 2,31	74,0	58,0	52,4 ± 3,50	62,6 ± 0,58	65,0	60,0	62,6 ± 2,26
22	St, H d	1	118,6 ± 1,84	118,0	118,0	117,0 ± 1,15	66,3 ± 2,31	74,0	58,0	67,7 ± 1,81	66,4 ± 1,00	66,0	51,0	58,0 ± 1,77

a = mittlerer Ausgangswert in mm Hg, bzw. Schläge/min (mit Angabe der Standarddeviation)

b = höchster Wert nach Navadralgabe

c = tiefster

d = Mittelwert während der gesamten Beobachtungsdauer nach Navadralgabe (mit Angabe der Standarddeviation)

** = 1 Versuch mit wahrscheinlich mangelhafter Entspannung zu Untersuchungsbeginn

Übersicht über die Reaktion von Blutdruck und Pulsfrequenz auf Novadral vor, unter und nach Iproniazid (Morslid)-Dauertherapie (Vp1)

Versuchs-Nr	Versuchsdauer nach Novadraleinnahme (in min)	Tage nach Beginn der Iproniazideinnahme in mg	P _D		P _D		Fr	
			a	b	a	b	a	b
1	90	—	10 117,6 ± 3,21	114,0	72,6 ± 1,53	73,0	93,7 ± 9,13	75,0
2	90	—	20 112,3 ± 2,29	115,0	70,6 ± 0,58	76,0	81,0 ± 3,60	72,0
3	90	2	40 110,0 ± 1,00	114,0	65,7 ± 1,55	75,0	74,0 ± 2,12	70,0
4	100	3	200 108,3 ± 1,52	126,0	66,6 ± 0,58	83,0	77,0 ± 1,73	52,0
5	130	4	200 50 110,0 ± 0,00	139,0	66,3 ± 0,18	90,0	75,0 ± 0,00	51,0
6	240	7	200 50 108,2 ± 0,83	177,0	67,4 ± 1,51	94,0	73,4 ± 0,92	48,0
7	80	8	200 20 103,6 ± 1,53	108,0	61,7 ± 0,81	71,0	75,0 ± 0,00	60,0
8	230	9	200 40 110,8 ± 4,16	186,0	63,0 ± 2,64	97,0	72,0 ± 1,00	44,0
9	260	10	40 110,8 ± 3,34	174,0	66,0 ± 1,00	94,0	69,7 ± 0,58	46,0
10	370	12	100 40 111,5 ± 3,00	202,0	71,2 ± 1,89	106,0	64,2 ± 0,61	49,0
11	270	14	100 20 115,0 ± 1,00	159,0	74,0 ± 3,74	95,0	65,6 ± 1,91	51,0
12	170	16	100 20 113,5 ± 0,57	139,0	70,0 ± 1,41	83,0	68,0 ± 0,00	52,0
13	180	18	100 20 111,2 ± 1,16	165,0	71,6 ± 3,05	91,0	64,7 ± 3,21	49,0
14	260	21	100 20 116,0 ± 5,00	147,0	70,1 ± 2,05	89,0	73,3 ± 1,15	54,0
15	200	23	100 20 110,0 ± 2,00	160,0	71,3 ± 1,57	92,0	71,0 ± 1,00	54,0
16	235	25	100 20 118,6 ± 1,53	170,0	74,0 ± 1,73	97,0	67,3 ± 2,51	48,0
17	130	28	100 20 119,0 ± 0,00	139,0	73,3 ± 1,52	84,0	70,0 ± 1,73	59,0
18	160	31	100 20 114,0 ± 1,41	146,0	68,5 ± 1,50	90,0	67,0 ± 1,41	54,0
19	140	32	100 20 111,0 ± 0,00	141,0	70,0 ± 1,00	89,0	67,5 ± 1,50	52,0
20	140	3	20 109,5 ± 1,17	125,0	68,7 ± 2,50	82,0	71,3 ± 2,88	59,0
21	50	5	20 117,2 ± 2,02	119,0	73,3 ± 1,15	76,0	76,3 ± 0,58	72,0
22	90	6	20 115,1 ± 1,10	121,0	73,0 ± 1,82	81,0	72,3 ± 1,87	62,0
23	110	10	20 108,1 ± 3,11	119,0	70,6 ± 2,43	77,0	71,2 ± 0,83	67,0
24	60	13	20 112,3 ± 2,31	114,0	70,3 ± 1,15	73,0	79,0 ± 3,46	73,0
25	130	18	50 114,3 ± 0,18	122,0	75,3 ± 1,52	84,0	88,0 ± 1,37	71,0

a = mittlerer Ausgangswert (mit Angabe der Standarddeviation)

b = maximale Veränderung nach Novadralgabe

Tab. 2

Übersicht über die Reaktion von Blutdruck und Pulsfrequenz auf Novadral vor, unter und nach Isocarboxazid (Morsplan)-Dauertherapie (Vp2)

Versuchsnummer	Versuchsdauer nach Novadraleinnahme (in min)	Tage nach Beginn der Isocarboxazideinnahme	P _D		P _D		Fr	
			a	b	a	b	a	b
1	60	—	115,0 ± 2,32	115,0	71,6 ± 1,51	76,0	83,2 ± 1,62	81,0
2	60	—	115,2 ± 1,08	115,0	78,7 ± 1,89	75,0	89,2 ± 0,95	83,0
3	130	7	113,6 ± 2,01	118,0	60,0 ± 5,39	84,0	85,6 ± 5,6	54,0
4	130	14	115,6 ± 1,07	126,0	71,6 ± 1,07	79,0	86,0 ± 0,00	52,0
5	160	23	117,0 ± 3,53	170,0	75,3 ± 0,67	104,0	80,6 ± 2,88	43,0
6	100	26	114,0 ± 1,41	120,0	71,7 ± 2,75	82,0	53,8 ± 0,50	54,0
7	170	29	116,8 ± 1,63	150,0	77,0 ± 2,45	98,0	56,6 ± 0,89	46,0
8	110	34	121,0 ± 1,71	156,0	85,5 ± 3,98	105,0	61,0 ± 1,82	51,0
9	130	37	120,0 ± 1,15	148,0	78,0 ± 2,14	100,0	71,0 ± 1,41	50,0
10	160	2	113,6 ± 0,38	131,0	75,3 ± 1,35	92,0	70,0 ± 0,00	58,0
11	90	11	113,6 ± 1,52	114,0	79,8 ± 3,60	79,0	70,0 ± 0,00	58,0
1	110	—	105,3 ± 1,14	110,0	62,0 ± 0,00	73,0	64,0 ± 2,00	54,0
2	100	—	110,0 ± 1,73	115,0	61,0 ± 1,73	73,0	66,3 ± 3,50	60,0
3	100	3	107,3 ± 2,08	109,0	54,0 ± 1,41	61,0	67,4 ± 2,31	58,0
4	140	7	108,0 ± 0,00	111,0	63,6 ± 1,53	77,0	54,6 ± 0,58	54,0
5	130	10	103,3 ± 2,08	117,0	61,0 ± 1,15	71,0	58,3 ± 1,52	54,0
6	130	13	108,0 ± 4,36	124,0	66,3 ± 2,31	76,0	67,6 ± 2,08	60,0
7	100	17	113,0 ± 1,41	119,0	72,3 ± 3,23	78,0	60,3 ± 0,56	54,0
8	120	21	112,6 ± 2,51	121,0	70,6 ± 3,05	87,0	65,6 ± 1,20	56,0
9	130	28	116,0 ± 0,00	132,0	76,0 ± 1,00	90,0	65,3 ± 0,57	60,0
10	130	34	116,0 ± 1,41	128,0	68,3 ± 2,52	87,0	54,6 ± 0,58	47,0
11	70	36	120,3 ± 1,52	127,0	69,6 ± 0,66	76,0	72,6 ± 1,16	73,0
12	80	2	116,6 ± 1,16	130,0	78,5 ± 1,82	78,0	80,2 ± 3,71	71,0
13	70	9	111,6 ± 1,55	116,0	77,0 ± 0,00	77,0	71,6 ± 1,15	62,0
14	130	16	113,3 ± 0,58	116,0	70,6 ± 2,31	78,0	72,0 ± 0,00	63,0

a = mittlerer Tagesausgangswert (mit Angabe der Standarddeviation)

b = maximale Veränderung nach Novadralgabe

Tab. 3

Übersicht über das Maximum der Kreislaufreaktion während des Versuchs am Tage des stärksten systo-
lischen Blutdruckanstiegs.

Versuchsperson	Versuchsdauer	Novadral Tropfen	Tag nach Beginn der MAOH - Behandlung	MAOH	Ps				Pd				Fr			
					a	b	c		a	b	c		a	b	c	
1	235	20	25	MAOH	118,6 ± 153	170,0	51,4		74,0 ± 1,73	97,0	23,0		67,3 ± 2,51	48,0	19,3	
2	160	20	23	pro- niz	117,0 ± 353	170,0	53,0		75,3 ± 0,57	104,0	28,7		60,6 ± 2,58	43,0	17,6	
3	180	20	28	oxid	114,2 ± 1,30	138,0	23,8		78,8 ± 2,05	98,0	19,2		55,8 ± 0,14	52,0	3,8	
4	130	20	28	MAOH	116,0 ± 0,00	132,0	16,0		76,0 ± 1,00	90,0	14,0		65,3 ± 0,57	60,0	5,3	
5	245	20	28	MAOH	95,6 ± 2,08	114,0	18,6		62,0 ± 1,73	81,0	19,0		48,0 ± 1,00	44,0	4,0	
6	140	20	26	MAOH	106,3 ± 0,58	140,0	33,7		70,0 ± 2,00	89,0	19,0		55,0 ± 1,41	41,0	14,0	
7	210	20	26	MAOH	102,6 ± 0,58	118,0	15,4		66,6 ± 1,65	83,0	16,4		57,0 ± 0,00	57,0	0,0	
8	120	20	27	MAOH	94,4 ± 0,82	114,0	19,6		60,6 ± 2,31	77,0	16,4		66,0 ± 0,00	60,0	6,0	
9	100	20	25	MAOH	107,0 ± 1,82	113,0	6,0		57,5 ± 3,03	66,0	8,5		78,2 ± 2,36	65,0	13,2	
10	120	20	25	MAOH	90,3 ± 1,15	146,0	55,7		47,6 ± 2,08	84,0	36,4		55,6 ± 0,82	41,0	14,6	
11	120	20	40	MAOH	99,0 ± 1,00	119,0	20,0		54,7 ± 1,93	80,0	25,3		74,3 ± 1,15	53,0	21,3	
12	220	20	21	MAOH	108,0 ± 2,06	152,0	43,8		69,7 ± 1,52	88,0	18,3		63,3 ± 2,08	48,0	15,3	
13	150	20	35	MAOH	120,0 ± 1,73	138,0	18,0		53,0 ± 1,00	71,0	18,0		61,7 ± 1,52	54,0	7,7	
14	320	40	12	MAOH	111,5 ± 3,00	202,0	90,5		71,2 ± 1,89	106,0	34,8		64,2 ± 0,61	46,0	18,2	

a = Ausgangswert
b = Wert der maximalen Veränderung
c = maximale relative Veränderungen

Tab. 4

LITERATURVERZEICHNIS

- Salali, N. und K. Dasgupta : Hypotensive Effect of Iproniazid and Carboxazid
J. Amer. Med. Assoc. 173, (1960), 1549
- Seibach, H. : Perorale Kreislaufbehandlung mit einer Substanz von Noradrenalincharakter
Ärztl. Praxis 9 (1957) Nr. 41
- Selrod, J. und R. Tomchik : Encymatic O-Methylation of Epinephrine and other Catechols
J. Biol. Chem. 233 (1958) 702
- Selrod, J. : The metabolism of catecholamines in vivo and in vitro
Pharm. Rev. 11 (1959)
- Selrod, J. und H. Weil-Malherbe und R. Tomchik : The physiological disposition of H^3 -Epinephrine and its metabolic metabolite
J. Pharm. Exp. Therap. 127 (1959) 251
- Selrod, J. : The uptake, release and metabolism of H^3 -norepinephrine and H^3 -epinephrine
Pharmacol. 3 (1961) 48
- Selrod, J., L.G. Whitby und Herlting : Effect of Psychotropic Drugs on the Uptake of H^3 -Norepinephrine by Tissues
Science 133 (1961) 383
- Selegue, J. M. und J. Renson : Sensitization to adrenaline and adrenergic nerve stimulation by metamphetamine
Demonstr. to the Brit. Pharm. Soc. (1960)
- Schmidt, H. P. und A. Pletscher : Abschwächung der Noradrenalin-Wirkung auf die isolierte Aorta bei Hemmung der Monoaminoxidase
Separat Experientia, Birkhäuser Verlag, Basel Vol. XV, 7 (1959) 265
- Schulz, H. und P. Holtz : Beeinflussung der Wirkung biogener Amine durch Hemmung der Aminooxidase
Arch. exper. Path. u. Pharm. 227 (1956) 547

- Beer, D. T. und F. Schaffner : Fatal jaundice after administration of
beta-phenylisopropylhydrazine
Referat in JAMA 171 (1959) : 887
- Cesarman, T. : Iproniazid in cardiovascular therapy, with
spezial reference to its action in angina
pectoris and blood pressure
Ann. N. Y. Acad. Sci 80 (1959):988
- Corne, S. J. und J. D. P. Graham : The Effect of Inhibition of Amine Oxidase
in vivo on administered Adrenaline,
Noradrenaline, Tyramine and Serotonin
J. Physiol. 135 (1957) : 339
- Cossio, P. : Contributions of Iproniazid to the
Treatment of Angina pectoris
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80 (1959) : 1009
- Cossio, P. : The Treatment of Angina pectoris and other
Muscular Pain due to Ischemia with Iproniazid
and Isoniazid
Am. Heart J. 56 (1958) : 113
- Credner, K. und K. Neugebauer : Experimentelle Untersuchungen über die
Kreislauf- und Stoffwechselwirkungen des p-
und m-Oxyphenylamino-aethanolhydrochlorids
Arzneim. Forsch. 3 (1953) : 462
- Credner, K., G. Renwanz und H. J. Hinze : Untersuchungen über das Verhalten des
m-Hydroxyphenyl (1) -aethanol (1)- amin (2)-
hydrochlorids im Organismus
Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 243
(1962) : 85
- Davey, M. J., J. B. Farmer und H. Reinert : Hypotension and Monoaminoxidas
Inhibitors
Int. Symp. MAOJ, Lucerne (1961)
Chemotherapia 4 (1962) : 314
- Eakins, K. und M. F. Lockett : The formation of an isoprenalinelike substance
from adrenaline
Brit. J. Pharmacol 16 (1960):108
- Edelhoff, W. : Die orale Kreislaufbehandlung mit einem
Noradrenalinderivat
Med. Klinik 49 (1954):413

- Engelhardt, A. und H. J. : Vergleichende Untersuchungen mit
Schümann Verbindungen der Adrenalin- und
Noradrenalinreihe
Arzneim. - Forschung 3 (1953):205
- v. Euler, N. S. und S. Hellner: Effect of amine oxidase inhibitors on the
Björkman noradrenaline and adrenaline content of
cat organs
Acta physiol. scand. 33, Suppl. 118 (1955):
21
- v. Euler, N. S. und B. Zetter-: The role of amine oxidase in the inactivation
ström of catechol amines injected in man
Acta physiol. scand. 33, Suppl. 118
(1955)26
- Fleckenstein, A. und H. Bass : Zum Mechanismus der Wirkungsverstärkung
und Wirkungsabschwächung sympathomimeti-
scher Amine durch Cocain und andere Pharmaka.
I. Mitteilung.
Die Sensibilisierung der Katzensnickhaut für
Sympathomimetika der Brenzkatechinreihe
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. -
Pharmakol. 220 (1953): 143
- Fleckenstein, A. : Konstitution und Wirkung sympathomimetischer
Amine. Neue Gesichtspunkte nach Versuchen
an der normalen und der denervierten Nickhaut
der Katze
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. -
Pharmakol. 218 (1953):117
- Fleckenstein, A. und Stöckle : Zum Mechanismus der Wirkungsverstärkung
und Wirkungsabschwächung sympathomime-
tischer Amine durch Cocain und andere Pharma-
ka. II . Mitteilung
Die Hemmung der Neurosympathomimetica
durch Cocain
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. -
Pharmakol. 224 (1955):401
- Friedgood, C. E. : Coronary artery disease: the use of
monoamine oxidase inhibitor in the treatment
of anginal syndrome Angiology II: (1960):84

- Funderburk, W. H., K. F. Finger, A. B. Drakontides und J. A. Schneider : EEG and biochemical findings with MAO Inhibitors
Ann. N. Y. Acad. Sci. 96, 1 (1962):289
- Funderburk, W. H., K. F. Finger, A. B. Drakontides und J. A. Schneider : Considerationes on the mode of action of monoamine oxidase inhibitors
Research 2 (1960):35
- Gaurot, P. O. et al. : Effect of Iproniazid on Monoamines and MAO in Human Brain
Experientia 18 (1962):260, Nr. 6
- Gertner, S. B. : The effect of monoamine oxidase inhibitors on ganglionic transmission
Journ. Pharmakol. 131 (1961) 233
- Goldberg, L. I. und A. Sjoerdsma : Effect of several monoamine oxidase inhibitors on the cardiovascular actions of naturally amines in dogs
J. Pharmacol. exp. Therap. 127 (1959): 212
- Gollwitzer-Meier, K. und E. Witzleb : Die Wirkung von 1-Noradrenalin auf die Energetik und die Dynamik des Warmblüterherzens
Pflügers Arch. 255 (1952):469
- Green, D. E. und D. Richter : Adrenalin and adrenochrome
Biochem. J. 31 (1937):596
- Gremmels, H. : Über die Steuerung energetischer Vorgänge am Säugetierherzen
Arch. exper. Path. 182 (1936):1
- Griesemer, E. C., Barsky, J. C. A. Dragstedt, J. A. Wells und E. A. Zeller : Potentiating Effect of Iproniazid on the Pharmacological Action of Sympathicomimetic Amines
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 84 (1953):699
- : Adrenergic Blockade by Iproniazid
Experientia 11 (1955):182
- Gross, H. : Der Anwendungsbereich von Nialamid in der klinischen Psychiatrie
Med. Welt 11 (1962) :613
- Guggenheim, M. und Löffler, W. : Das Schicksal proteinogener Amine im Tierkörper Bioch. 2. 72 (1916)325

- Huggenheim, M. : Die biogenen Amine
S. Karger, Basel-New York 1951
- Leim, E. M. Konzelmann und H. : Der Einfluss von Niamid auf die vegeta-
torck tive Kreislaufeinstellung von Atopikern
Praxis Nr. 41 (1961):1067
- Leinecker, R. , K. E. Zipf und : Vergleichende Untersuchungen über die
I. W. Lösch Wirkung von Hypertensin und Arterenol
auf Herz und Kreislauf
Ztsch. Kreislaufforsch. 50 (1961) 1o15
- Leynemann, Kl. : Indikationen zur peroralen medikamentösen
Behandlung des zeitweisen Blutdruckanfalles
Med. Klinik 56 (1961): 880
- Holtz, P. , K. Oeder und G. : Über das sympathikomimetische
Kroneberg pressorische Prinzip des Harns
("Urosympathin")
Naunyn-Schmiedbergs Arch. exp. Path. -
Pharmakol. 204 (1947):228
- Holtz, P. , G. Kroneberg und : Über das "Urosympathin" des Tierharns
I. J. Schümann Naunyn-Schmiedbergs Arch. exp.
Path. - Pharmakol. 209 (1950):364
- Holtz, P. und E. Westermann : Über die Dopadecarboxylase und
Histidindecaboxylase des Nervengewebes
Arch. exp. Path. u. Pharm. 227 (1956) 538
- Holtz, P. , K. Stock und E. : Über den Einfluss des Thyroxins und des
Westermann Hungers auf die Aktivität der Monoamino-
oxydase und Dopadecarboxylase der Leber
Naunyn-Schmiedbergs Arch. exp.
Path. u. Pharm. 228 (1956):322
- Holtz, P. : Diskussionsbemerkung, S. 73 und
Considerations on the pharmacology of
nialamide:inhibition of Monoamine oxidase,
and other mechanism S. 520
Simposio international sobre Nialamida
(1959) Lisboa, Portugal

- Holtz, P., W. Osswald und K. Stock : Über die pharmakologische Wirksamkeit von 3-0-Methyladrenalin und 3-0-Methylnoradrenalin und ihre Beeinflussung durch Cocain
Arch. exp. Path. 239 (1960):239
- Horwitz, D., L. I. Goldberg u. A. Sjoerdsma : Increased blood pressure responses to Dopamine and Norepinephrine produced by monoamine oxidase inhibitors in man
J. Labor. Clin. Med. 56 (1960):747
- Jus, A. : Clinical and laboratory investigation on the action of nialamide in certain mental disorders
Simposio Intern. sobre Nialamida (1959):23
- Kaczmarek, E. und H. Puppe : Klinisch-experimentelle Messungen zur Kreislaufwirkung des m-Oxyphenylamino-aethanol-hydrochlorid
Arzneim.-Forsch. 3 (1953):208
- Kamijo, K., G. B. Koelle und H. H. Wagner : Modification of the Effect of sympathicomimic Amines and of adrenergic nerve Stimulation by 1-isonicotinyl-2-isopropyl-hydrazine (NE) and isonicotinic acid hydrazide
J. Pharmacol. 117 (1956):213
- Kirshner, N., C. Mc Goodall und L. Rosen : Metabolism of dl-Adrenaline-2-C¹⁴ in the human
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 98 (1958) 627
- : The effect of Iproniazid in the metabolism of dl-epinephrine-2-C¹⁴ in the human
J. Pharmacol. Exp. Therap. 127 (1959):1
- Kline, N. S., H. P. Loomer und J. C. Saunders : A clinical and pharmacodynamic evaluation of Iproniazid as a psychic energizer
Am. Psychiatr. Assoc. Reseach 8 (1957)
129

- ick, B. : Klinisch-experimentelle Studien
über Indikationen und Wirkung von
1- 2- (Benzylcarbamyl)-äthyl - 2-
-isonicotinyl-hydrazin (Nialamid)
Arzneimitt. -Forschung 11 (1961):843
- oneberg, G. und H. J. Schümann : Urosympathin
Naunyn-Schmiedeberg' Arch. exp.
Path. u. Pharmacol. 209 (1959):350
- Brosse, E. H. , J. Axelrod : O-Methylation, the principal route
of metabolism of epinephrine in man
Science 128 (1958) :593
- undquist, G. : Klinische Erfahrungen mit verschiedenen
Antidepressiva
Wien. Med. Wschr. 110 (1960):721
- arguth, H. und H. Schaefer : Untersuchungen an zentrifugalen Herz-
nerven
Ber. ges. Physiol. 139 (1950):206
- aster, A. M. : Iproniazid (Marsilid) in angina pectoris
Amer. Heart J. 56 (1958):570
- inz, B. und Walaszek, E. : Effect of Amine Oxidase Inhibitors on
cerebral cortical Responses to Epinephrine
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80 (1959):617
- orador, J. L. : La glucolisis and miocardio en las
condiciones de isquemia; su relacion con
sustancias inhibitoras de la MAO
Ann. Panamerican Symposium on Pharm.
and Ther. , Mexico (1961)
- uscholl, E. : The effect of Nialamide on the concentration
of norepinephrine and and adrenalin in the
cardiac muscle and in the brain
Simposio Intern. s. Nialamida (1959).
- eves, F. S. P. : Nialamide in depressive syndromes
Simposio Intern. sobre Nialamida Lisboa
(1959):204

- Pisanty, H., A. Pineyro,
R. Moreira und L. E. Todd : Further pharmacological studies
on Nialamide: V With respect to the
chemical mediators of the autonomic
nervous system
Simposio Intern. sobre Nialiamida
Lisboa (1959):99
- Pletscher, A. : MAOH
Dtsch. Med. Wschr. 86 I (1961):647
- Pletscher, A., und B. Pellmont : Biochemical and pharmacological
actions of Marsilid on the heart
J. Clin. Exptl. Psychopathol. 19, Suppl. 1
(1958):163
- Pletscher, A., K. F. Gey und
P. Zeller : Monoaminooxydase-Hemmer
Arzneim. -Forsch. II (1960):417
- Popper, H. : Pathological Findings in Jaundice
Associated with Iproniazid Therapy
J. Amer. Med. Assoc. 168 (1958):2235
- Raab, W. : Key position of catecholamines in functional
and degenerative cardiovascular pathology
Am. J. Cardiol. 5 (1960):571
- Richter, D. : The inactivation of adrenaline in man
J. Physiol. 98 (1940):361
- Rivier, J. L. : Experiences with Nialamide in the treatment
of angina pectoris
Simposio Intern. sobre Nialamide (1950):289, 5
- Robitzek, E. H., I. S. Selikoff
und G. G. Ornstein : Chemotherapy of human tuberculosis
with hydrazine derivatives of isonicotinic
acid
Anast. Bull. Sea View Hosp. 13:27 (1952)
- Sarro, R. : Die Hemmstoffe (Inhibitoren) der Monoamin
Oxydase (MOI)
Wien. Med. Wschr. 110 (1960):727
- De Schaepdryver, A. F. und
N. Kirshner : Metabolism of Adrenaline after Blockade
of Monoamine Oxidase and Catechol-O-
methyltransferase
Science 133 (1961):586

- Schayer, R. W. ; Studies of the metabolism of β -C¹⁴-dl-adrenaline
J. Biol. Chem. 189 (1951):301
- Schayer, R. W., R. L. Smiley, ; Role of Monoamine Oxidase in Nor-
K. J. Davis und Y. Kobayaski Adrenaline Metabolism
Amer. J. Physiol. 182 (1955):285
- Schlake, F. ; Über den blutdrucksenkenden Effekt
moderner Psychopharmaka und seine
therapeutische Beeinflussbarkeit durch
das Kreislaufmittel Novadral
Münch. Med. Wschr. 12 (1962):555
- Schneider, J. A., K. F. Finger ; Pathologische Betrachtung über therapeuti-
sche Anwendung von Monoamino-Oxydase-
Hemmern
Chemotherapia 4 (1962):219
- Schoner, W. ; Experimentelle Studien über die
Beeinflussung der Wirkung sympathomime-
tischer Amine auf den Blutdruck nach Gaben
des Monoamino-Oxydasehemmers Marsilid
beim Menschen
Inaug. Dissert. Mainz 1962
- Schweizer, W. ; Isopropylhydrazide - angina pectoris
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80 (1960):1016
- Shimamoto, T., H. Yamazaki, ; Discovery of the antithromboembolic
M. Inoung, T. Fujita, N. Sagawa, effect of Nialamid. Protection of the
T. Sunaga und T. Ishioka "silicon-like property" of blood vessels
by Nialamide
Proc. Japan Acad. 36 (1960):240
- Shimamoto, T. et al. ; MAOI Nialamide, a new Type of Anti-
thrombotic Substance in Vascular, especially
Cardiovascular Disorder
Asian Med. J. 4 Nr. 12 (1961):5
- Sjoerdsma, A., L. Gillespie ; A method for measurement of mono-
und S. Udenfriend amine oxidase inhibition in man:
application to studies on hypertension
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80, 3 (1959):969
- Spector, S., D. Prokop, P. A. ; Effect of Iproniazid and other
monoamine inhibitors on the norepinephrine
and serotonin in brain
J. Pharmacol. Exp. Ther. 122 (1958):71
- Shore und B. B. Brodie

- Spellberg, M. A. , J. J. Frankel : Hepatic and renal damage with acotemia associated with iproniazid administration
Am. J. Gastroenterol. 1 (1962):64
- Thaler, H. : Über einige Besonderheiten bei der Behandlung der Angina pectoris mit Iproniazid (Marsilid)
Wien. Klin. Wschr. 27 (1959):477
- Voelkel, A. : Klinische Erfahrungen mit Iproniazid und weiteren Wirkungsanalogen Mono-aminooxydasehemmern
Psychiatr. Neurol. , Basel 140 (1960):83
- : Clinical experiences with amine oxidase inhibitors in psychiatry
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80 (1959):680
- : Beitrag zum heutigen Stand der psychiatrischen Pharmakotherapie
Wien. Med. Wschr. 110, 728(1960)
- Winson, T. und Zarco, P. : Monoamine oxidase inhibitor and angina pectoris
Angiology II (1960):67
- Zbinden, G. und A. Studer : Experimental pathology of iproniazid and related compounds
Ann. N. Y. Acad. Sci. 808 (1959):73
- Zeller, E. S. , Barsky, J. , J. R. : Influence of Isonicotinic Acid Hydrazide (INH) and 1-Isonicotinyl-2-isopropyl Hydrazid (IIH) on Bacterial and Mammalian Enzymes
Experientia 8 (1952):349
- Fonts und W. F. Kirchheimer : Amine oxidase XI. Inhibition of monoamine oxidase by 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine
J. Biol. Chem. 214 (1955):267
- Zeller, E. A. , J. Barsky und E. R. Berman : Some preliminary clinical and biochemical aspects of liver function in patients receiving iproniazid
Ann. N. Y. Acad. Sci. 80 (1959):915
- Zimmermann, H. J. , L. Rosenblum, R. J. Korn und P. E. Feldman

Lebenslauf

Am 5. September 1929 wurde ich in Szabadka (Jugoslawien) geboren.

Meine Schulzeit verbrachte ich außer in meiner Geburtsstadt in Baja (Ungarn), wo ich im Jahre 1949 das Abitur bestand.

Meine Gesuche für die Aufnahme an der Universität wurden mehrere Male abgelehnt.

Ich war gezwungen in einem Büro zu arbeiten.

Mit dem Wunsch studieren zu können, verließ ich Ungarn im Jahre 1957.

Im Sommersemester 1958 begann ich das Medizinstudium in Frankfurt/Main, wo ich 1959 die naturwissenschaftliche - und 1960 die ärztliche Vorprüfung ablegte.

Ich beabsichtige das Staatsexamen nach dem 11. Semester abzulegen.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Über den Einfluss von Monoaminoxidase-Hemmern (MAOH) auf die Kreislaufwirksamkeit von oral eingenommenem m-Hydroxyphenyl (1)-aethanol (1)-amin (2)-hydrochlorid (Novadral)

in der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt/Main unter Leitung von Priv. Doz. Dr. Rolf Heinecker ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 25. Juli 1963

Jurka Nany

Meine akademischen Lehrer waren:

Amelung, Artelt, Betke, Boeninghaus, Brehm, Christ, Czerny,
Dänzer, Duus, Felix, Frey, Frick, Frowein, Gebauer, Gerchow,
Geißendörfer, Giersberg, Greven, Güntz, Halbsguth, Heinecker, Hoff,
Heinz, Heller, Herzberg, Herrmann, Holtz, Hübner, Jürgens, Kahlau,
Kroneberg, Kummer, Käser, Landes, Leonhardi, Lieb, Luff, Martin,
Müser, Ortmann, Otto, Radenbach, Rajewski, Reckow, Ried, Roka,
Royen, Rotter, de Rudder, Siede, Schmitt, Schneider, Schobert,
Schroeder, Schwenzer, Starck, Strnad, Thiel, Ungeheuer, Weber,
Wezler, Weiße, Westermann, Wiedemann, Wieland, Wilhelmi, Zahn,
Zutt.

